IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

Diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Vol. XXXI — Anno 1924

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1924

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXI (1924)

Benedetti dott. Piero, assistente nella Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 189.

Biondi dott. Giuseppe, Istituto di Patologia medica della R. Università di Napoli. Pag. 497.

Bozzolo dott. Giovanni, Clinica medica della R. Università di Torino. Pag. 145.

Brugi dott. Antonio, assistente nella Clinica medica della R. Università di Pisa. Pag. 366.

Bruni dott. Enrico, assistente volontario nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 167.

Businco dott. Armando, libero docente, aiuto nell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Cagliari. Pagg. 245, 474.

Castex dott. Mariano, ordinario di Clinica medica nella Università di Buenos Ayres. Pag. 509.

Cipriani dott. Carlo, assistente volontario nella Clinica medica generale della R. Università di Torino. Pag. 625.

Colucci dott. Carlo, assistente negli Ospedali di Roma. Pag. 643.

Condorelli dott. Luigi, assistente nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Roma. Pag. 125.

Dalla Volta dott. Alessandro, assistente nella Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 189.

Debenedetti dott. Ettore, Ospedale Civile di Asti. Pag. 95.

Debenedetti dott. Virginio, Ospedale degli Infermi, Biella. Pag. 311.

Doria dott. Raimondo, assistente nel Reparto Isolamento del Policlinico « Umberto I », Roma. Pag. 372.

Esposito dott. Alessandro, assistente nell'Istituto di Medicina legale della R. Università di Modena. Pag. 89.

Filippella dott. Pietro, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 449.

Foltz dott. P., allievo interno nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Cagliari. Pagg. 245, 474.

Giannuli dott. Francesco, libero docente, medico primario nel Manicomio Provinciale di S. Maria della Pietà di Roma. Pag. 1.

Giorgi dott. Giorgio, capitano medico, Istituto di Chimica fisiologica della R. Università di Roma. Pag. 184.

Guccione dott. Francesco, Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 176.

La Banca dott. Costantino, Istituto di Elettroterapia e Radiologia della R. Università di Roma. Pag. 657.

La Torre dott. Michele, libero docente, assistente nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Sassari. Pag. 559.

Lotti prof. Carlo, direttore della Clinica medica Propedeutica della R. Università di Camerino. Pag. 593.

Macciotta dott. Giuseppe, libero docente, aiuto volontario nella Clinica pediatrica della R. Università di Sassari. Pag. 406.

Martinelli dott. Giuseppe, Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 268.

Maselli dott. Domenico, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 44.

Meo-Colombo dott.ssa Isabella, Clinica medica della R. Università di Roma. Pagina 255.

Mingazzini prof. Giovanni, direttore della Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pagine 51, 566.

Mino dott. Prospero, assistente volontario nella Clinica medica della R. Università di Torino. Pagg. 65, 293, 380.

Nazari dott. Alessio, libero docente, medico primario e prosettore dell'Ospedale di S. Spirito in Roma. Pag. 33.

Nuvoli dott. Umberto, assistente nell'Istituto di Elettroterapia e Radiologia della R. Università di Roma. Pag. 657.

Pezzotti dott. Lorenzo, Ospedale Civile di Vicenza. Pag. 349.

Pietra dott. Paolo, Clinica medica della R. Università di Torino. Pag. 145.

Pontano dott. Tommaso, libero docente, medico primario negli Ospedali di Roma. Pagg. 219, 417.

Rietti dott. Fernando, Ospedale Civile di Ferrara. Pagg. 520, 608.

Ronchi dott. Armando, assistente volontario nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 118.

Sabatini dott. Giuseppe, libero docente, aiuto nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 167.

Sabatini dott. Luigi, assistente volontario nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 118.

Sabatucci dott. Francesco, libero docente, aiuto nella Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 669.

Scuderi dott. Giovanni, interno nella R. Clinica di Catania. Pag. 331.

Spremolla dott. Giuseppe, aiuto nell'Istituto Ematologico « C. Martelli » - Napoli. Pagina 214.

Toscano dott. Carmelo, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 342.

Trenti dott. Enrico, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pagg. 229, 353, 461.

Vampré dott. Eyobras, direttore dell'Istituto Clinico Paulista São Paulo (Brasile). Pag. 279.

Verdina dott. Carlo, capo reparto nel Sanatorio « Birago di Vische » - Torino. Pagina 105.

Viviani dott. Rodolfo, Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 268.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1924 sulla

Sezione Medica del " POLICLINICO "

Volume XXXI (1924)

Acido picrico nel fegato, rene e milza (Ricerche sperimentali sulla riduzione dell'). — Dott. Giorgio Giorgi. Pag. 184.

Amebiasi intestinale in Italia (L'). — Dott. Tommaso Pontano. Pag. 417.

Autoagglutinazione; vedi Globuli rossi, Sangue.

Capsule surrenali; vedi Tumori.

Corpo striato (Sulla genesi epatica di alcune sindromi anatomo-cliniche del). — . Dott. Michele La Torre. Pag. 559.

Costante di Ambard nelle malattie infettive generali (La). — Dott. Antonio Brugi. Pag. 366.

Diatermia (La) nel morbo di Flajani-Basedow. — Dottori Umberto Nuvoli e Costantino La Banca. Pag. 657.

Echinococcosi umana (I metodi biologici nella diagnosi di) — L'intradermoreazione precoce. — Dott. Enrico Trenti. Pag. 353.

Ematocrito (Applicazioni cliniche dell'). — Dott. Lorenzo Pezzotti. Pag 349.

Epato-splenomegalie malariche con particolare riguardo al contegno delle «Gitterfasern» (Contributo anatomo-patologico alla patogenesi delle). — Dott. Armando Businco e P. Foltz. Pag. 474.

Eritrociti del sangue umano (La velocità di sedimentazione degli) — Rivista critica e contributo. — Dott. Giovanni Scuderi. Pag. 331.

Fegato; vedi Epatosplenomegalie, Prova di Hay, Tumori.

Globuli rossi (Ricerche sul valore clinico della reazione sulla velocità di precipitazione dei) nella tubercolosi polmonare. — Dott. Carlo Verdina. Pag. 105.

Globuli rossi nell'uomo (Ricerche sull'autoagglutinazione dei). — Dott. Prospero Mino. Pag. 65.

Gruppi sanguigni (L'eredità dei). — Dott. Prospero Mino. Pagg. 293, 380.

Gruppi sanguigni (Sugli allegati mutamenti artificiali dei). — Dott. Alessandro Esposito. Pag. 89.

Infezione malarica nel periodo interepidemico 1922-1923 in una zona del delta del Po [Po di Goro] (Studio sull'andamento dell'). — Dottori Rodolfo Viviani e Giuseppe Martinelli. Pag. 268.

Insulina e sistema nervoso vegetativo. — Dott. Domenico Maselli. Pag. 44.

Malaria; vedi Epato-splenomegalie, Infezione malarica, Monocitosi, Sifilide.

«Mal de engasgo» (Contributo allo studio del). Disfagia da spasmo del cardias. — Dott. Ersobras Vampré. Pag. 279.

Meningite tubercolare acuta a ripetizione (La). — Prof. Carlo Lotti. Pag. 593.

Meningo-encefalite gommosa a localizzazione pre-frontale (La) e la sifilide dei centri nervosi. — Prof. Francesco Giannuli. Pag. 1.

Monocitosi nella malaria (La). — Dott.ssa Isabella Meo-Colombo. Pag. 255.

Nefriti (Le) nelle malformazioni renali. Due casi di nefrite in rene unico congenito unilaterale. Dott. Carlo Cipriani. Pagina 625.

Permeabilità renale (Dell'azione di alcune sostanze simpatico- e vago-toniche sulla). — Dott. Carlo Colucci. Pag. 643.

Poliomielite anteriore acuta (La terapia moderna della). Rivista sintetico-critica e contributo personale. — Prof. Francesco Sabatucci. Pag. 669.

Porpora emorragica (Sulla patogenesi della). Contributo clinico e anatomo-istologico. — Dott. Mariano Castex. Pag. 509.

Prova di Hay (La) e la sua interpretazione clinica. — Dottori Giuseppe Sabatini e Enrico Bruni. Pag. 166.

Reazione di Besredka nella diagnosi della tubercolosi (Il valore clinico della). — Dott. Enrico Trenti. Pag. 229.

Reazione di flocculazione (R. F.) nel suo valore clinico e significato (La). — Dottori Alessandro Dalla Volta e Piero Benedetti. Pag. 189.

Reazione di Hijmans Van den Bergh (Contributo clinico sperimentale ed interpretazione della). — Dott. Giuseppe Biondi. Pag. 497.

Reazione di precipitazione; vedi Eritrociti, Globuli rossi.

Reazione di Schick nelle malattie esantematiche (La). — Dott. Raimondo Doria. Pag. 372.

Reazione di Wassermann e di Sachs-Georgi nella scarlattina. — Prof. Tommaso Pontano. Pag. 219.

Reazione di Wassermann (Sulla riattivazione biologica della). — Dott. Giuseppe Spremolla. Pag. 214.

Reazione leucocitaria digestiva nel lattante (Sulla) e sulla presenza di leucolisine nel sangue durante il periodo leucopenico digestivo. — Dottori Armando Ronchi e Luigi Sabatini. Pag. 118.

Reazioni; vedi anche Echinococcosi, Prova di Hay.

Reni; vedi Permeabilità renale.

Sangue (Contributo allo studio del contenuto in colesterina del) nel bambino normale ed in alcune malattie (malaria-tubercolosi). — Dott. Giuseppe Macciotta. Pag. 406.

Sangue umano (Su un caso di autoagglutinazione). — Dott. Debenedetti Virginio. Pag. 311.

Sangue: vedi anche Autoagglutinazione, Ematocrito, Eritrociti, Globuli rossi. Gruppi sanguigni, Zucchero.

Sieri (Sull'azione agglomerante a freddo dei). Rapporti fra agglomeramento, auto ed isoagglutinazione ed impilamento dei globuli rossi. — Dott. Ettore Debenedetti. Pag. 95.

Sifilide e malaria. Valore degli esami biologici. — Dott. Armando Businco e P. Foltz. Pag. 245.

Stercobilina (Sulla determinazione quantitativa della) mediante un nuovo metodo di estrazione a caldo e considerazioni fisio-patologiche sui risultati ottenuti. — Dottori Paolo Pietra e Giovanni Bozzolo. Pag. 145.

Trofoedema cronico di Meige (Sul). — Dottor Fernando Rietti. Pag. 520, 608.

Tumore primitivo del fegato a lentissimo decorso (Sopra un caso di). Linfoangioendotelioma. — Dott. Enrico Trenti. Pag. 461.

Tumori extramidollari subaracnoidali aderenti alle radici nervose spinali (meningiomi di Cushing) (Contributo allo studio dei). — Prof. Alessio Nazari. Pag. 33.

Tumori latenti del fegato (Contributo allo studio dei). — Dott. Francesco Guccione. Pag. 176.

Tumori primari delle capsule surrenali (Contributo allo studio dei). — Dott. Pietro Filippella. Pag. 449.

Zucchero (Lo) combinato del sangue. Micrometodo per il dosaggio. Comportamento nei soggetti normali. Glicolisi e zucchero combinato. — Dott. Luigi Condorelli. Pag. 125.

RIVISTE SINTETICHE.

Diatesi emorragiche (Le). — Dott. Carmelo Toscano. Pag. 342.

Poliomelite anteriore acuta (La terapia moderna della). Rivista sintetico-critica e contributo personale. — Prof. Francesco Sabatucci. Pag. 669.

Sangue umano (La velocità di sedimentazione degli eritrociti del). Rivista critica e contributo. — Dott. Giovanni Scuderi. Pag. 331.

Tono e movimento (La dottrina del). — Prof. Giovanni Mingazzini. Pag. 50.

NOTIZIA BIBLIOGRAFICA.

Manuale della neurologia dell'orecchio di Marburg-Brunner A. — Prof. Giovanni Mingazzini. Pag. 566.

Anno XXXI Roma, 1° Gennaio 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - F. GIANNULI: *La Meningo-Encefalite Gommosa a localizzazione Pre-Frontale e la Sifilide dei Centri Nervosi.* — II. - A. NAZARI: *Contributo allo studio dei tumori extramidollari subaracnoidali aderenti alle radici nervose spinali (Meningiomi di Cushing).* — III. - D. MASELLI: *Insulina e sistema nervoso vegetativo.*
RIVISTE SINTETICHE. — G. MINGAZZINI: *La dottrina del tono e del movimento.*

Il Policlinico fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve sunto o le conclusioni scritte dall'autore.

LAVORI ORIGINALI

I.

MANICOMIO PROVINCIALE DI S. MARIA DELLA PIETÀ DI ROMA
diretto dal prof G. MINGAZZINI

La Meningo-Encefalite Gommosa a localizzazione Pre-Frontale e la Sifilide dei Centri Nervosi

per il dott. F. GIANNULI.

L'anatomia patologica della sifilide del sistema nervoso è tema vecchio ma l'evoluzione dei tempi e degli studi istologici rendono sempre interessanti questi ritorni illustrativi su vecchi temi.

Per una evenienza anatomo-patologica abbastanza frequente, si stabilì nel caso che sono per descrivere, in conseguenza della meningo-encefalite gommosa una estesa lesione della corona raggiata, del lobo pre-frontale destro, proiettando nel quadro clinico, quell'insieme di caratteri semeiologici che sono considerati specifici per lesioni di detta sede; su di questi mi fermerò brevemente, interessandomi, a preferenza, il reperto anatomo-patologico.

Lo studio dell'anatomia patologica della sifilide del sistema nervoso non è chiuso; ogni giorno nuove discussioni si iniziano ma non si riesce ad esaurirle perchè si aspettano le soluzioni di nuovi problemi che stanno tuttora allo studio, ed a cui ogni caso di sifilide del sistema nervoso, accuratamente illustrato

porta sempre un contributo di elementi chiarificatori da non doversi trascurare nell'interesse di una delle questioni che più appassionano i nevrologi ed i psichiatri moderni, cioè quella della patogenesi della sifilide del sistema nervoso.

L'inferma di cui riporto qui brevemente le notizie anamnestiche ed i sommarii cenni nosografici, venne sotto la mia osservazione in gravissime condizioni di salute, e con un si profondo ottundimento mentale da rendere difficile qualsivoglia partecipazione attiva della medesima all'esame clinico.

Aveva decubiti cangrenosi alle natiche e febbri settiche; un sifiloderma esteso, ulcerato e segregante alle pudenda; sifiloderma che ne autorizzò il sospetto di quella diagnosi che vedemmo confermata al tavolo anatomico. Le notizie anamnestiche che potemmo avere, solo qualche giorno prima della morte, ci svelarono le ragioni per le quali questa infelice fu ricoverata all'Ospedale quasi alla vigilia della sua fine.

Il nonno ed una zia paterna furono alienati, il padre alcoolizzato finì in un manicomio; di sei germani, tre fratelli morirono per malattie dell'infanzia, un fratello morì in seguito ad alcoolismo, una sorella per eclampsia a 14 mesi. Un fratello superstite è pur esso dedito ai liquori. La inferma si dette al vino sin dall'adolescenza, andò a marito e non ebbe prole; rimasta vedova si dette a vita libera e contrasse sifilide. Negli ultimi tempi convisse con un amante e per gli eccessi smodati di bevande alcooliche, menò vita sregolata e scorretta. Da circa due mesi prima del di lei ingresso al Manicomio (3 aprile 1921) la malata cominciò a lagnarsi di dolori violenti di capo e di attacchi episodici di vertigine: fenomeni morbosi che vennero interpretati quali espressioni di intossicazione cronica da alcool.

Fra alternative di remissioni e di recrudescenze si trascinò avanti alla meglio per circa un mese disimpegnando, come sempre, le mansioni domestiche.

Una sera fu sorpresa da un *ictus* che la tenne priva di coscienza per circa 24 ore, *ictus*, associato ad elevazione termica, che fu diagnosticato di natura apoplettica e curato con ioduro ad alte dosi in vista della infezione luetica pregressa. Riavutasi dal coma si ebbe a notare una paresi negli arti di sinistra, un torpore nelle attitudini della mente, una tendenza al sonno, una difficoltà nella parola, una insolita agitazione notturna.

La cognata ci riferì che il fenomeno più in vista era dato dal disturbo della memoria: dappoichè non era più capace di ricordare i fatti e gli avvenimenti della giornata; riusciva ad esprimersi in modo da farsi comprendere e rispondeva alle richieste degli astanti ma non riusciva a ricordare ciò che ella aveva fatto o che altri facessero alla sua presenza; era perciò di una querula intolleranza che la metteva in contrasto continuo con l'ambiente esterno. Col tempo, pur persistendo i fenomeni psichici, alquanto attenuati, migliorarono i fatti motorii, e la paziente riusciva, con l'aiuto di un bastone, ad uscire di casa. Ma si smarriva perfino nel breve percorso fra l'osteria e la propria abitazione, perdeva denari ed oggetti che aveva con sè nell'uscire; non riusciva a raccapezzarsi più, neppure nell'angusto ambiente della sua abitazione, dove aveva messo un disordine completo in tutte le suppellettili domestiche, di cui non riesciva a ricordare la distribuzione e la disposizione che ella medesima ad esse aveva dato, nè l'uso che ne aveva fatto.

Intanto continuava a bere vino. Una notte, fra le altre, l'*ictus* tornò, aggravando la paresi degli arti ed i disordini mentali; si protrassero inoltre i periodi di sopore, le notti si fecero più agitate, la paziente divenne sudicia, onde fu ricoverata all'Ospedale in gravissime condizioni di salute. Dopo una settimana di degenza venne sotto la mia osservazione.

La paziente raramente abbandonava il decubito dorsale; aveva la testa reclinata verso destra e gli occhi in deviazione coniugata dal medesimo lato.

La rima palpebrale di sinistra più ristretta della destra, la plica nasolabiale di sinistra più spianata di quella di destra; l'angolo boccale sinistro più basso. Si apprezzava, nell'atto di digrignare i denti, una manifesta paresi totale del VII di sinistra, tremori grossolanissimi nei muscoli peri-orali e manifestissima la loro facile esauribilità.

La protrusione della lingua era lentissima e si eseguiva attraverso uno sforzo molto esagerato; la lingua in preda a clono era manifestamente deviata a sinistra. L'ugola era anch'essa deviata dal medesimo lato; l'arco palatino era più basso a sinistra. Nelle mani protese vi erano tremori ad oscillazioni amplissime; l'arto di destra si elevava più di quello di sinistra; quest'ultimo manteneva, per brevissimo tempo, la sua posizione, poi cadeva rapidamente sul piano del letto.

Esistevano tutti i movimenti attivi negli arti superiori; questi erano lenti ed incompleti bilateralmente; la limitazione e la lentezza dei movimenti erano più accentuati a sinistra; ai movimenti passivi si apprezzava una maggiore resistenza a sinistra.

Nei movimenti di sollevamento delle gambe dal piano del letto, in quelli di flessione, di estensione, adduzione e abduzione si notava una limitazione bilaterale; ma la impotenza era maggiore a sinistra; in genere l'inferma, nell'eseguire questi movimenti, strisciava sempre con la pianta del piede sul piano del letto.

Non riusciva a stare seduta, nè riusciva a potervisi mettere volontariamente, non riusciva inoltre a tenersi in piedi; nelle prove fatte á tale scopo, tendeva a cadere ora in avanti, ora in dietro, ora verso destra, ora verso sinistra. Ai movimenti passivi si incontrava una maggiore resistenza e nell'eseguirli si suscitava dolore. La pressione sui tronchi nervosi, nelle sedi di elezione, suscitava dolori vivissimi.

Rigide le pupille alla luce ed all'accomodazione, esse erano eguali e di media ampiezza.

Esageratissimi i tendinei superiori a sinistra; fiacchi e lenti a destra; lo stesso può dirsi per i rotulei e gli achillei. Oppenheim positivo bilateralmente. I riflessi cutanei erano torpidi e si provocavano con grande difficoltà; Babinski positivo bilateralmente. Reflettività angio-neurotica esageratissima con carattere vaso-paralitico prevalente e persistente, nel viso episodiche vampe di congestioni cefaliche.

Non fu possibile, date le di lei condizioni mentali, potersi rendere conto dello stato dei sensi specifici e della sensibilità generale; questa potette essere controllata con stimoli alquanto forti, solo per la sensibilità tattile e per quella dolorifica. A parte il gradino alquanto basso della soglia sensoria, non si rilevarono differenze apprezzabili nei due lati; nè limitazioni topografiche nelle varie regioni del corpo. Non esistevano fenomeni di adiadococinesi; si notarono piuttosto sintomi di asinergia motrice e di atassia vuoi nei movimenti degli arti superiori che in quelli degli arti inferiori.

Masse muscolari flaccide.

La paziente non aveva paralisi della vescica e del retto. Spessissimo perdeva a letto le urine e le feci: ma questo disordine non era di natura paralitica, bensì di origine mentale; dappoichè le mancava sovente il controllo dei proprii atti. L'esame oftalmoscopico fu negativo. La percussione cranica era dolentissima su tutta la metà destra del capo; le maggiori reazioni si avevano alla percussione della regione temporo-parietale destra. La sensibilità tattile del cuoio capelluto era a destra sensibilmente ridotta; vi era all'opposto una iperestesia dolorifica. Si lamentava di continuo di forte dolore al capo localizzandolo nella regione parietale destra con irradiazione dolorosa alla metà destra del collo e della nuca.

Nei primi giorni di degenza, l'inferma era in persistente stato di sopore interrotto da fugaci stati di veglia, durante i quali ella si dava a verbigerazioni confabulatorie con espressione del viso atteggiato alla gaiezza e con un senso manifesto di euforia; rideva con tutti e nell'espressione verbale si notò il tono di voce ecofonica con espressioni articolatorie quasi abolite. In questi brevi periodi di veglie, la sua attenzione si provocava con stento: rispondeva in maniera stentata e con notevolissimo ritardo alle domande le più elementari, domande che si aggiravano intorno alla di lei malattia.

La prova del Wassermann, nel sangue, dette risultato positivo completo:

Il liquor (che fuoriusciva con pressione apparentemente non aumentata) aveva il contenuto albuminoso alquanto aumentato (gr. 0,03900); accennata la

reazione di Nonne-Apelt, spiccata la linfocitosi. La reazione di Wassermann presente (completa) a cominciare da 0.2 cmc.

Dai sintomi rilevati si fu indotti a sospettare una sifilide cerebrale, e si sottopose la malata ad una energica cura specifica.

Durante tale cura, migliorò notevolmente nelle condizioni generali; lo stato di letargia protratto si interrompeva con periodi più lunghi di veglie e durante queste fasi l'interpretazione dei fenomeni mentali si rese più agevole dappoichè la paziente era al caso di dare una partecipazione più cosciente e più attiva alla conversazione. Ella mostrava un caratteristico ottundimento mentale ed un ritardo notevole in tutti i meccanismi della mente; per tener desta la di lei attenzione occorreva una insistenza ed una persistenza defaticante; mostrava di comprendere quanto le si diceva e rispondeva alquanto correntemente; però era manifesto lo sforzo nella concezione ideativa; sforzo che la esauriva facilmente sì da renderla incapace a tenere una piuttosto lunga conversazione. Non manifestò mai idee deliranti; parlava sempre delle sue sofferenze, dei dolori di capo violentissimi, dei sogni terrifici ed angosciosi della notte, della paralisi che aveva colpito gli arti, dei dolori che le davano i decubiti; ma questi suoi pensieri erano espressi sotto la guida e le direttive del dialogo, chè se ella si abbandonava al parlare spontaneo ne risultava un discorso sconnesso di idee che aveva le note salienti del parlare confabulatorio. In questi discorsi pronunziati in tono di gaiezza e di espansività ebbriosa intercorrevano frequentemente frasi a colorito osceno, vocaboli coprolalici, che facevano riconoscere la dizione verbale dell'alcoolizzata. Il tono dell'umore era prevalentemente gaio in contrasto con le sue lamentele e con le sue sofferenze fisiche; con le quali non si accordava l'euforia che aveva più le note semiologiche di quelle della demenza.

Con tale euforia dovetti altresì notare un esibizionismo osceno ridotto all'espressione di un manierismo gesticolatorio che si ridestava ogni qualvolta avesse veduto un uomo.

Durante i due mesi (che fu sotto le mia osservazione) non mostrò alcuna capacità di identificazione durevole ed alcuna attitudine fissativa mnemonica: riconosceva medici, infermiere, suore dall'abbigliamento; ma non si mostrò capace di differenziazioni individualistiche, nè mostrò attitudini palesi ad un orientamento nel tempo e nello spazio.

Questa sindrome si mantenne costante in tutto il breve decorso della malattia; chè le condizioni generali gravissime della malata; l'incalzare rapido dei decubiti, espressioni distrofiche di un organismo in sfacelo, le temperature elevate e persistenti; i sintomi bulbari che vennero rendendo difficilissima la deglutizione e deficientissima la nutrizione, frustrarono le lontane speranze che avevo riposte nelle cure antisifilitiche; ed il progressivo decadimento condusse rapidamente a morte la paziente.

***

Al reperto necroscopico nulla fu notato a carico delle ossa della calotta, le quali si distaccavano con una certa difficoltà dalla faccia esterna della dura meninge, che si presentava molto tesa. Al taglio di essa fuoriusciva una grande quantità di liquido citrino; detta membrana si presentava ispessita ed aveva una minore elasticità; detto ispessimento non era uniforme; esso si demarcava maggiormente nelle aree corrispondenti alle regioni parieto-temporali ed aumentava nelle regioni basilari; in dette regioni la faccia interna della medesima aveva perduto l'ordinaria lucentezza ed in corrispondenza della fossa media appariva di colorito grigio-scuro e di consistenza polposa, specie nella fossa temporo-sfenoidale destra e sulla superficie laterale destra della *sella turcica*.

Asportando il cervello questo non appariva ridotto di volume; bensì ridotto ne era il peso, che misurava grammi 1125. La pia meninge presentava i vasi notevolmente congesti su tutta la superficie cerebro-cerebellare; essa si presentava, da per ogni dove, lattescente ed inegualmente ispessita si asportava, per intero, dalla superficie del mantello, senza lasciare decorticazioni. L'ispessimento era maggiore alla base, specie nelle regioni anteriori e nelle

sezioni di destra e propriamente nella regione della *sostanza perforata anteriore*, in quella della regione orbitaria del lobo frontale di destra ed in corrispondenza del solco che divide il polo temporale destro dalla faccia ventrale del lobo frontale omonimo. L'ispessimento meningeo avvolgeva e comprimeva il *tratto olfattorio* di destra che appariva assottigliato rispetto al suo omonimo di sinistra; il *nervo ottico* di destra non appariva compromesso. Se si tentava di sollevare e distaccare il polo temporale, non vi si riusciva, dappoichè esso era aderente alla superficie orbitaria del 3° giro frontale.

L'ispessimento meningeo e l'aderenza si estendevano nella profondità del ramo anteriore della *scissura di Silvio;* di tal chè non si riusciva a poter mettere allo scoperto la porzione anteriore *dell'insula* di destra.

Le vene della base erano turgide; le arterie beanti, avevano pareti ispessite ed erano di colorito perlaceo.

Sulla superficie dorso-laterale dell'emisfero destro, l'ispessimento della pia era più marcato lungo la *scissura di Silvio* omolaterale e alla superficie dei giri che segnano di essa i confini. Notevolmente ispessita, nelle sue pareti, si presentava, da questo lato, l'*arteria silviana* nel suo tronco e nel ramo che si distribuisce al terzo giro frontale. I giri non erano molto assottigliati, chè anzi apparivano come rigonfi; il colorito della loro superficie era caffè-latte; la superficie era liscia; la consistenza, da per ogni dove, era molle elastica, ad eccezione di una regione circoscritta della faccia orbitaria del lobo frontale di destra, dove si notavano, in corrispondenza della porzione orbitaria del 3° e 2° giro frontale dei noduli sottocorticali e corticali di una consistenza duro-elastica.

Al taglio la sostanza grigia era di colorito pallido, ridotta alquanto di spessore. Nei tagli frontali più prossimali, si notava la superficie della *corona raggiata* e dei *nuclei basali*, cosparsa di una quantità considerevole di vasellini che gemevano sangue; ciò dava alla sostanza bianca ed alla sostanza dei nuclei un aspettto puntiforme; questo carattere si perdeva del tutto nei tagli trasversali più distali e propriamente in quelli passanti a livello del *genu* della *capsula interna*.

Praticando un taglio trasversale a circa 30 mm. al di dietro del polo frontale, si notava a destra un esteso rammollimento nella *zona raggiata del lobo frontale* sito lateralmente alla regione del *fornice anteriore;* il limite mediale della cavità del rammollimento era costituito dal piede della *corona raggiata*. Questo rammollimento era costituito da varie escavazioni; la più dorsale di circa 2 cm. di lunghezza, in diametro trasverso, ed 1 cm. in ispessore dorso-ventrale, si spingeva lateralmente nell'area midollare della 2ª circonvoluzione frontale. Più ventralmente a detta cavità, ve ne erano altre due più piccole, che stavano sotto-corticalmente all'ansa di circonvoluzione che segnava, a questo livello, il confine fra la seconda e terza circonvoluzione frontale. Nel segmento dorsale di detta ansa si notava una neoformazione di colorito caffè-latte, di forma allungata, di 15 mm. di lunghezza e 6 mm. di spessore, neoformazione di consistenza duro elastica, a margini netti e di colorito più scuro, che aveva tutti i caratteri di una *neoformazione gommosa*. Nella sostanza midollare della porzione orbitaria della 3ª circonvoluzione frontale si osservava la terza escavazione, cioè la più centrale di quelle più sopra descritte. In un taglio passante a 46 mm. al di dietro del polo frontale la zona di rammollimento raggiungeva la medesima estensione; fig. n. 1, Tav. I.

In esso si notava una vasta zona di rammollimento a superficie più o meno accidentata da anfrattuosità che si estendono dalla parete ventricolare fino agli strati corticali della 3ª circonvoluzione frontale, lateralmente e ventralmente raggiungono la corteccia dei giri più dorsali della porzione orbitaria della 3ª circonvoluzione frontale. Nel confine fra la 3ª circonvoluzione frontale e la porzione orbitaria della medesima, a questo livello, si nota che la neoformazione gommosa, di cui si è fatto cenno più innanzi, è aumentata di volume sì da aver raggiunta la grandezza di un grosso cece. A questo livello il rammollimento ha interessato la regione della *sostanza grigia centrale di destra*, ed il *fascio occipito-frontale;* la metà dorsale del segmento anteriore della *capsula interna*, nonchè la metà dorsale del *nucleo caudato* e del *putamen;*

cointeressate nel rammollimento sono anche le *regioni della capsula esterna, dell'antimuro e del fascio uncinato.*

In un taglio caduto a circa 60 mm. dal polo frontale, come si rileva dalla figura 2, Tav. I, si notava che la cavità di rammollimento era circoscritta alla regione dei nuclei; in essi si osservava una cavità, a pareti anfrattuose e frastagliate, di circa 3 cm. di ampiezza, nella sua direzione dorso-ventrale, di circa 7 mm. di larghezza. Detta cavità era costituita da un segmento dorsale ed uno ventrale riuniti ad angolo ottuso con apertura laterale. Il segmento ventrale nel dirigersi lateralmente sorpassa la regione del *putamen* ed investe la regione dell'*antimuro* e della *capsula esterna* sin quasi a toccare il margine interno della sostanza grigia dei giri dell'*insula* di destra.

La sostanza corticale della porzione orbitaria della F³, quella dei giri dell'*insula posteriore* ed anteriore, nonchè la porzione ventrale della 3ª circonvoluzione frontale, si presentavano infiltrate, di consistenza molle elastica, disseminate di neoformazioni di forma e volume variabili, di consistenza dura, avente la superficie di taglio di colorito bianco-grigiastro ed a margini di colorito grigio-scuro. In detta regione le meningi che rivestivano i giri insulari, la 3ª frontale ed i giri temporali erano notevolmente ispessite, i vasi avevano pareti ispessite e lume beante. Si notava inoltre un'aderenza, che non si riesciva a vincere, fra la superficie marginale del *lobo frontale* e quella del *lobo temporale*.

La cavità del rammollimento, che andava sempre più riducendosi distalmente, si esauriva a livello dei tagli passanti in piani trasversali che distavano 66 mm. dal polo frontale. A questo livello l'infiltrazione corticale era ridotta a minime proporzioni sui giri dell'*insula*.

Il cuore era leggermente aumentato di volume; miocardio flaccido, sufficiente la tricuspide, alquanto retratti i margini delle semilunari, insufficienza lieve della loro chiusura; al taglio il miocardio presentava qua e là chiazze a colorito foglia morta.

L'aorta dilatata, a pareti ispessite ed anelastiche; la porzione iniziale del vaso evidentemente ristretta presentava la superficie interna lucida, disuguale, alquanto rugosa, fino ad assumere un aspetto a rigatura longitudinale.

Nelle incurvature dell'arco si notarono ispessimenti circoscritti con inizio di necrosi distruttiva della intima; nel tratto discendente dell'aorta si notarono caratteri più accentuati di arterite ateromatosa.

Il fegato duro, ingrandito, congesto, al taglio presentava la superficie a colorito noce-moscata.

La milza anch'essa ingrandita, congesta e la polpa facilmente spappolabile.

I reni presentavano la capsula che si distaccava con facilità; la superficie renale liscia, di colorito scuro; la consistenza era piuttosto aumentata; al taglio si notarono i caratteri del rene congesto.

I polmoni presentarono bilateralmente nei rispettivi lobi anteriori focolai di bronco-polmonite ipostatica.

Reperto istopatologico cerebrale. — Colorai le sezioni alla Nissl; alla *eosina ed ematossilina;* al metodo Achuccaro-Klarfeld; a quello Unna-Pappenheim; a quello Unna-Tänzer-Livini; a quello di Jahnel per gli *spirocheti.*

Mi attenni ai metodi suddetti, perchè questi reputai sufficienti a facilitare l'illustrazione anatomo-patologica.

La pia sulla superficie del mantello, in genere, era leggermente ispessita; ma vi erano aree nelle quali essa era copiosamente infiltrata. Questa infiltrazione era diffusa in modo irregolare; la natura degli infiltrati era la medesima di quella che descriveremo per la meningo-encefalite basilare.

All'esame microscopico della corteccia cerebrale della convessità del mantello, si notò che accanto a zone di aspetto pressochè normali, se ne osservavano altre nelle quali la struttura normale della corteccia appariva profondamente alterata. Su tali aree le cellule nervose erano molto rarefatte; il tessuto nervoso però era cosparso di numerosi nuclei piccoli, più o meno intensamente colorati, i quali non erano differenti dai comuni nuclei di glia. In dette aree inoltre si vedevano numerosi i vasi sanguigni. Le cellule nervose, là dove si

notava rarefazione di elementi, erano, in gran parte, scomparse; si notarono invero nuclei ipercolorati, che si riconoscevano, per la loro grandezza, nuclei di cellule nervose e per la presenza, intorno a molti di essi, di un corpo protoplasmatico ridotto a scarsi e pallidi resti granulari. Non mancavano cellule nervose a citoplasma molto tumefatto, omogeneizzato, debolmente colorato.

I nuclei di glia, nei punti ove più grave appariva l'alterazione delle cellule nervose, presentavano alterazioni regressive molto spiccate; in mezzo ad essi non mancavano elementi in fase progressiva.

I vasi della corteccia cerebrale erano aumentati di numero ed avevano le pareti fortemente ispessite; l'ispessimento risultava costituito da più strati contigui di grossi elementi cellulari fusiformi, muniti di grossi nuclei ovali più o sieno vescicolosi; tali ispessimenti vasali, per l'abnorme numero di elementi cellulari e per la loro intensa colorazione, spiccavano con singolare evidenza; nelle pareti di tali vasi non si constatarono infiltrati.

Le medesime alterazioni della *pia cerebrale* furono osservate in quella spinale; lungo il solco longitudinale posteriore e lungo i punti di emergenza delle radici posteriori erano più marcate le alterazioni della meninge.

Più intense furono le alterazioni vasali del midollo che quelle constatate nel cervello, pur conservando i medesimi attributi; i vasi erano più numerosi nelle aree dei cordoni posteriori.

Le cellule nervose della sostanza grigia non apparivano manifestamente colorate; nè si ebbe a rilevare una reazione patologica della glia.

Nei focolai di meningo-encefalite basilare, le lesioni anatomiche furono le più gravi e quindi le più manifeste.

Non mi fermerò sulla illustrazione di quelle alterazioni istopatologiche secondarie al processo primitivo; su quelle cioè in rapporto con le necrosi ischemiche del tessuto, in conseguenza della arterite obliterante di una delle *lenticolo-striate;* dappoichè queste nulla hanno di specifico con la lesione primitiva meningo-encefalitica che prevalentemente descriverò.

Nei preparati alla Nissl, all'*ematossilina* ed *eosina* la pia meninge della base del cervello si notò ispessita inegualmente; nella regione orbitaria del lobo frontale di destra ed in quella della regione *perforata anteriore* omolaterale; l'ispessimento era notevolissimo. All'ispessimento meningeo andò associato un processo infiltrativo più o meno abbondante a seconda della intensità del processo anatomico, questa infiltrazione era costituita da elementi linfocitarii prevalentemente *mononucleati* nei processi più giovani: in quelli più vecchi, che si estendevano in profondità, come per es., nell'area dove si era organizzato il processo meningo-encefalitico vero e proprio; nella sede cioè ove si riscontrarono lo sviluppo e la organizzazione di processi gommosi, oltre ai *mononucleati linfocitarii* fu dato di rilevare *cellule reticolari* scarse ed elementi *polinucleati macrofagi* abbondanti, e qua e là *cellule plasmatiche;* raramente si incontrarono *leucociti;* i *macrofagi* con o senza *mitosi nucleari* si vedevano contenere resti di globuli rossi di sangue, *lipoidi, pigmenti* e *plasmacellule*. I globuli rossi si riscontravano là dove eransi prodotte emorragie capillari sottomeningee; in alcuni di questi focolai periferici si notarono, nella sostanza cerebrale e propriamente nelle regioni di maggiore reazione flogistica che circondavano gli stravasi, *corpi amilacei* abbondantissimi, di svariata grandezza.

Studiai al microscopio alcuni segmenti di corteccia cerebrale delle circonvoluzioni frontali delle parti più posteriori della regione orbitaria e caddi, nella scelta dei pezzi, intenzionalmente nel centro della lesione, là dove anche macroscopicamente mi fu dato di rintracciare sviluppo di tessuto gommoso.

Alle sezioni microscopiche, constatai la superficie della sostanza grigia come seghettata ai margini per l'infiltrazione abbondantissima meningea e per l'infiltrazione avventiziale di quei vasi che dalla pia si immettevano quasi a perpendicolo nella profondità dello *strato molecolare* della corteccia.

Non mi fu dato di poter più differenziare e riconoscere non dico la stratificazione anatomica della corteccia; ma neppure di riconoscere i caratteri generali del tessuto nervoso. Che fossi su di un segmento di circonvoluzione mi veniva ricordato dalla presenza di qualche cellula piramidale che scorgevo

qua e là dove l'infiltrazione era meno densa, cellule nervose di cui non ravvisai se non i caratteri generici di riconoscimento. Da per ogni dove, si vedevano processi infiltrativi del tessuto cerebrale; processi di infiltrazione che si addensavano intorno ai vasi piccoli e grandi, costituenti delle possenti e dense tuniche intorno ad essi, ma che dilagavano a striscie o anche in maniera diffusa, addensandosi in grossi coltroni alla periferia di aree di tessuto fibroso aventi un aspetto omogeneo, un colorito più forte nei preparati colorati all'*ematossilina* e più chiari in quelli alla Nissl (fig. 3, Tav. II) ai confini della *gomma*. Aree di tessuto nelle quali non si vedevano nè gli infiltrati, nè elementi cellulari di alcun genere; ma soltanto addensamento di fasci fibrosi connettivali, in cui si scorgevano vasi in sezione trasversa o longitudinale, le di cui pareti presentavano un aspetto uniforme senza differenziazione dei singoli strati; in sezioni di vasi più grossi si scorgeva una organizzazione fibrosa che aveva interessato non solo le pareti del vaso, ma si era estesa a tutta la superficie del lume, sì da avere aspetto di vortici fibrosi circolari concentrici. In questo tessuto nel quale non riscontrammo se non vasi in degenerazione ialina o fibrosa ed, in gran parte obliteranti, si riconobbero i caratteri del *tessuto gommoso*.

Gli infiltrati, finora descritti, erano costituiti di elementi cellulari piccoli rotondi, con protoplasma assai scarso e talora quasi del tutto non dimostrabile, con nuclei fortemente tinti con i colori di anilina; fra questi elementi, specie nei confini delle masse di infiltrati e gli strati fibrosi della *gomma*, apparivano qua e là cellule stellate, fusate ed anche giganti, ricchissime di protoplasma, aventi aspetto omogeneo e nucleo piccolo; si riscontrarono inoltre *cellule granulose* cariche di *lipoidi* (*Mesodermale-Gitterzellen*).

Nella zona dove più intenso e più esteso era il processo encefalitico, riscontrai caratteristiche e specifiche alterazioni di vasi: di qualsiasi calibro essi fossero stati erano interessati dal processo (fig. 4, Tav. II); si andava dai semplici processi infiltrativi peri-avventiziali a quelli di *peri-meso-endo-arterite obliterante;* del resto nelle figure 3-4-5-6 ho riprodotto esemplari di queste differenti tappe del processo patologico.

Nei capillari trovai ispessimento manifesto dell'avventizia con abbondanti infiltrati avventiziali e peri-avventiziali; frequenti gli stravasi con soluzioni di continuo delle pareti vasali, frequenti, nel tessuto nervoso, le *emorragie capillari*, di cui troviamo disseminato tutto il campo del microscopio.

Intorno a detti focolai si notò una più intensa reazione ed un maggiore afflusso di elementi infiltrativi; inoltre accumuli di *gitterzellen mono-* e *polinucleate* di tutte le dimensioni, ripiene di *lipoidi* o di *pigmenti emosiderinici*, di *granuli amorfi*, di *frammenti di corpuscoli rossi*. Nei vasi precapillari ed in quelli più grandi, si riscontrò un notevole ispessimento di tutte le tuniche vasali; di talchè sovente si notarono processi di *peri-meso* ed *endoarterite* (Heubner) (fig. 5, Tav. III); l'*endo-arterite* in moltissimi vasi raggiunse tale intensità ed estensione da occludere, per intero, il lume vasale. Pareti ispessite si riscontrarono altresì nei vasi venosi con *peri-* e *meso-flebite*.

In alcune grosse vene venne dato di constatare la presenza, nel lume vasale, di grande quantità di *macrofagi polinucleati* ripieni di *lipoidi*, di globuli rossi del sangue, di numerosi *mononucleati*, di *cellule plasmatiche* e numerosi *corpuscoli amorfi* che circondavano *canali ripieni di sangue*, canali endovasali di cui ne riporto la riproduzione nella fig. 6, Tav. III.

Attraverso le pareti ispessite del vaso venoso principale si constatarono i medesimi elementi, e cioè i *mononucleati* e rare *cellule reticolari;* talchè era dimostrativo il passaggio degli elementi d'infiltrazione dall'esterno all'interno del vaso venoso; infiltrazione qui ancora giovane, che rappresentava, con la neoformazione vasale endovenosa, la prima tappa della organizzazione fibrosa del vaso; organizzazione di cui si riscontrarono esemplari nelle zone di infiltrazione che avevano già raggiunta la metamorfosi fibrosa (*gomma*).

Nei vasi arteriosi in cui maggiormente era manifesta la *endo-arterite* tipo Heubner (come può rilevarsi dalla fig. n. 5, Tav. III, a forte ingrandimento), constatai uno strato di infiltrazione *peri-avventiziale;* notevole ispessimento dell'avventizia, ispessita la tunica muscolare e quella elastica, ed al di qua di

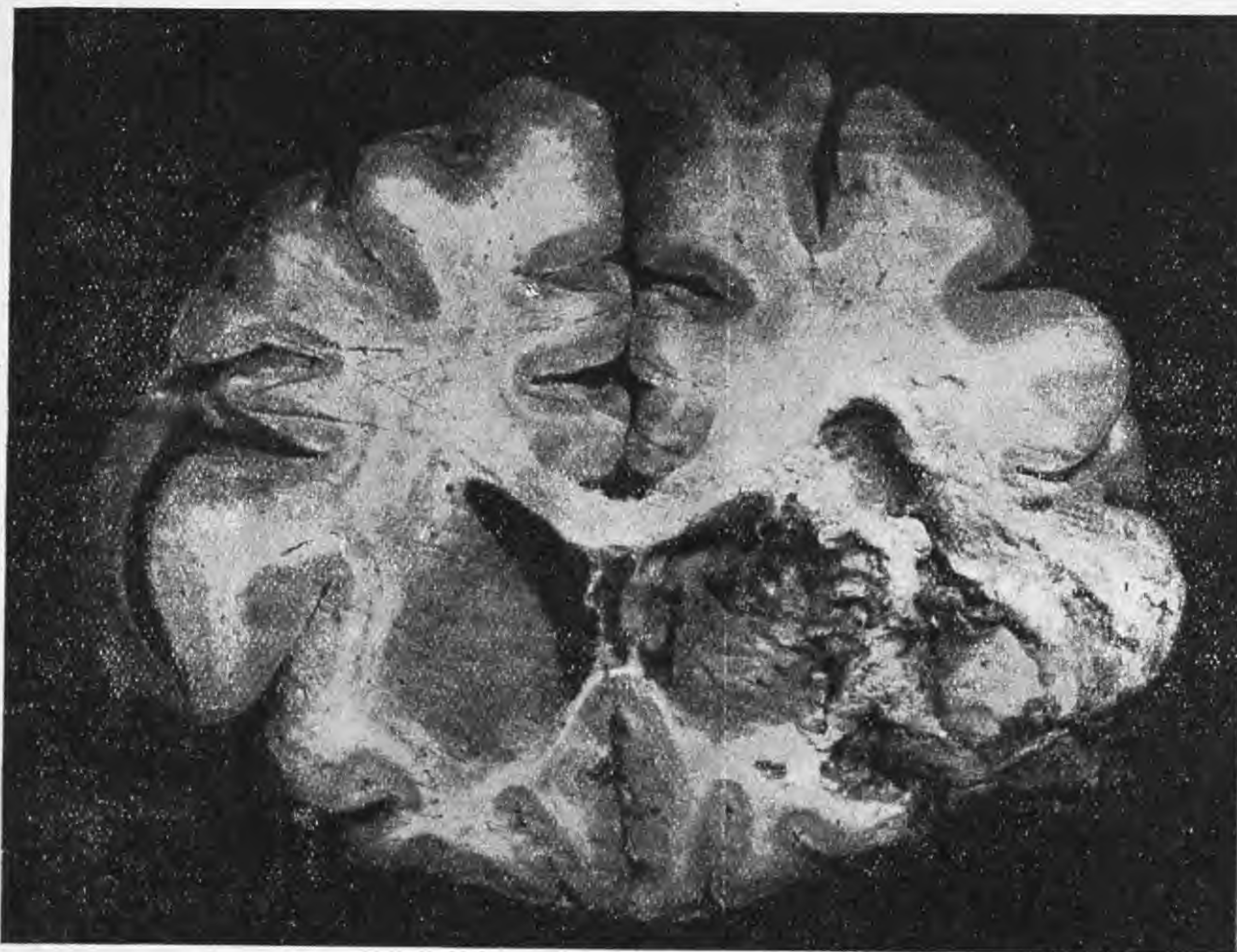



FIG. 1. — Riproduzione fotografica di un taglio trasversale del cervello caduto a 30 mm. dal polo frontale. Il cervello è stato fissato in una soluzione di formolo al 10 %: nella figura si nota una grossa *gomma* nel segmento ventro-laterale della *3ª circonvoluzione frontale* ed un vasto rammollimento nella testa del *nucleo caudato* di destra e nella corona raggiata omolaterale.

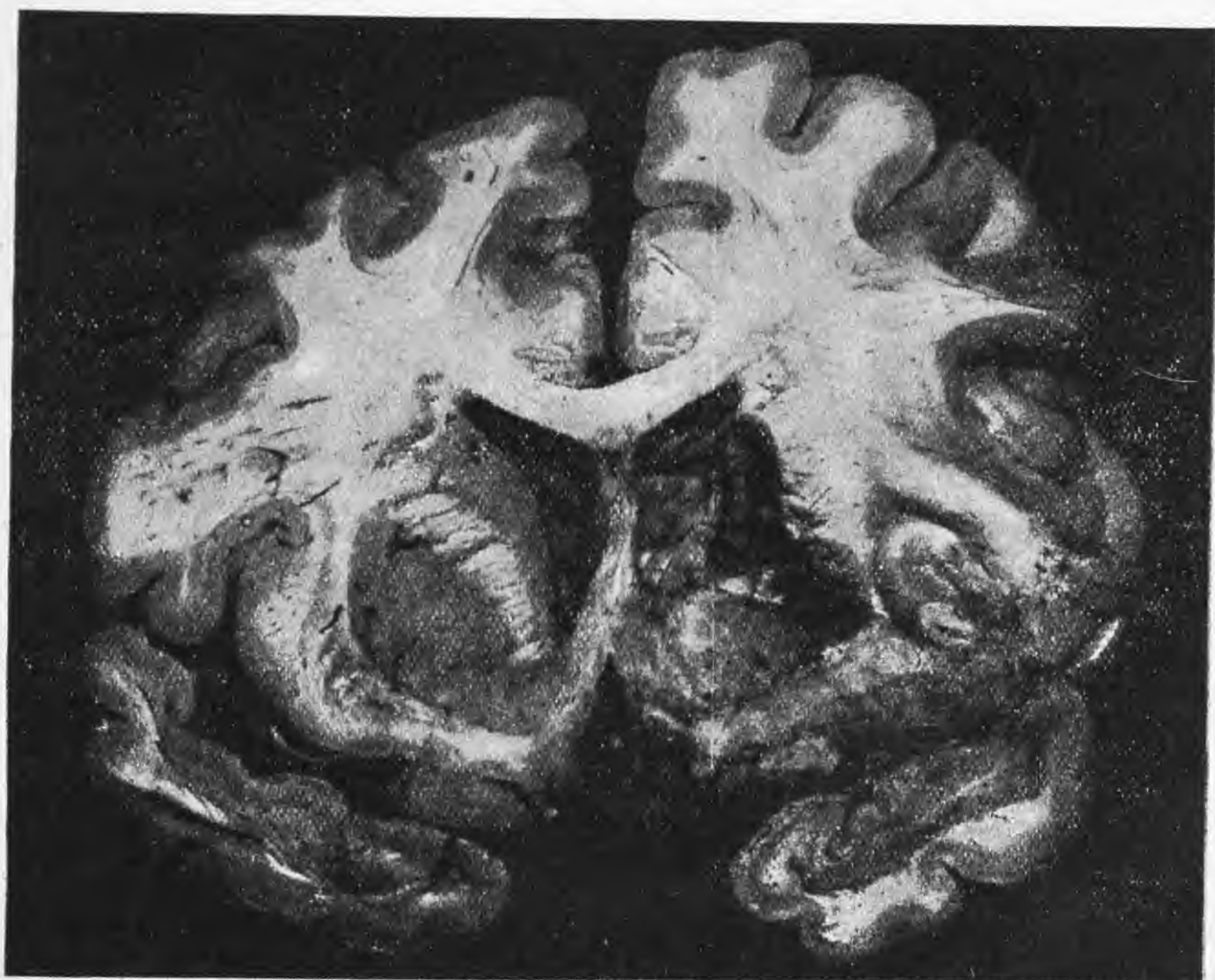



FIG. 2. — Riproduzione fotografica di un taglio trasversale del cervello caduto a 60 mm. dal polo frontale. Il cervello è stato fissato in una soluzione di formolo al 10 %: nella figura si notano *gomme* disseminate lungo il margine ventrale della *3ª circonvoluzione frontale* e dei *giri dell'insula posteriore* e si nota altresì un vasto rammollimento nella regione dei *nuclei della base*

FIG. 3. — Riproduzione fotomicrografica di infiltrazione cellulare peri-gommosa; nella figura si notano: una sezione trasversa di una vena invasa da processo di peri-meso ed endo-flebite; di due arterie colpite da processi di peri-meso ed endo-arterite. D. S. cm. 34; Oc. 2 Korisk; Ob. 2 Korisk.

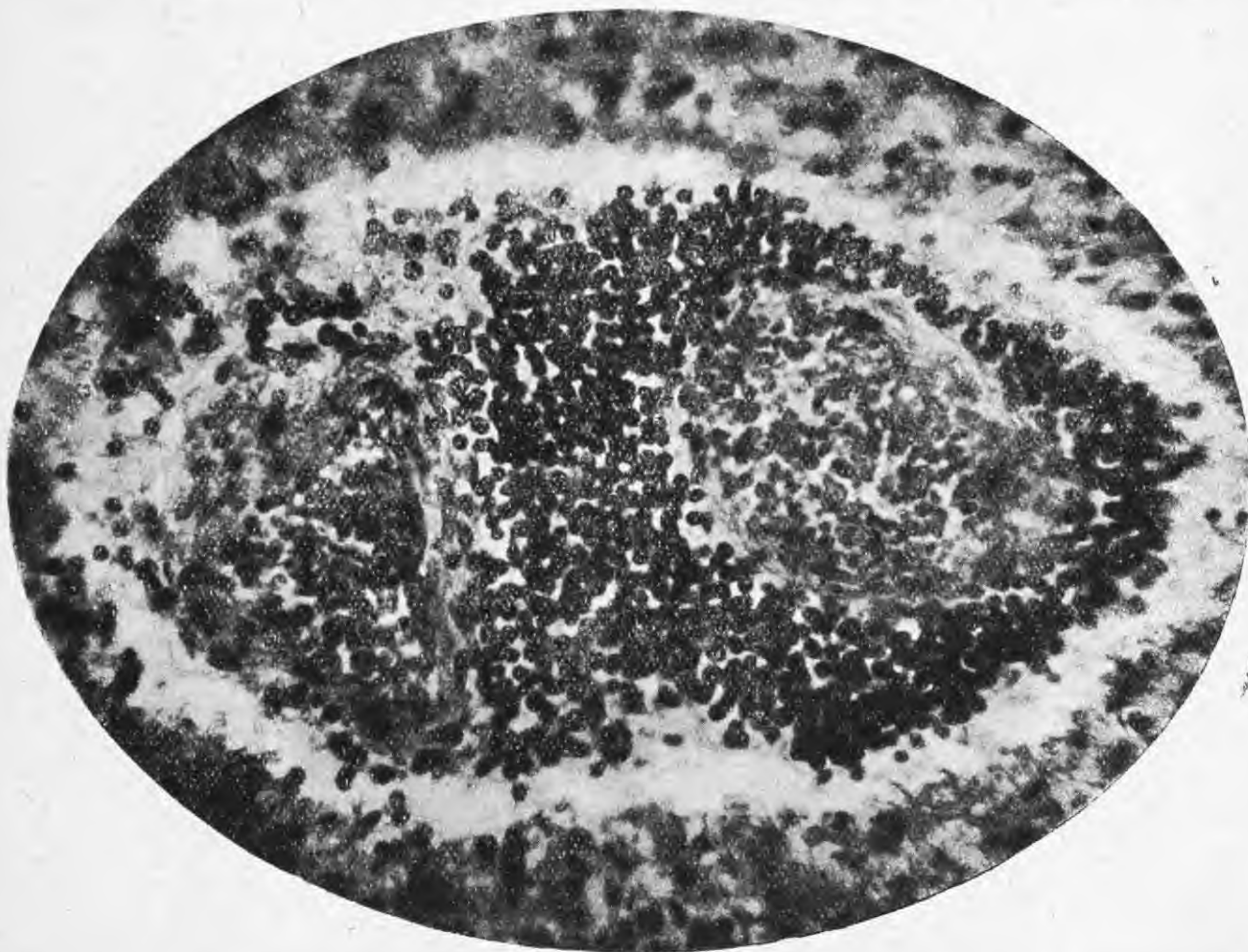



FIG. 4. — Riproduzione fotomicrografica di una abbondante infiltrazione avventiziale di *mononucleati* in vasi colpiti da processi sifilitici. D. S. cm. 48; Oc. 4 Korisk; Ob. 5 Korisk.

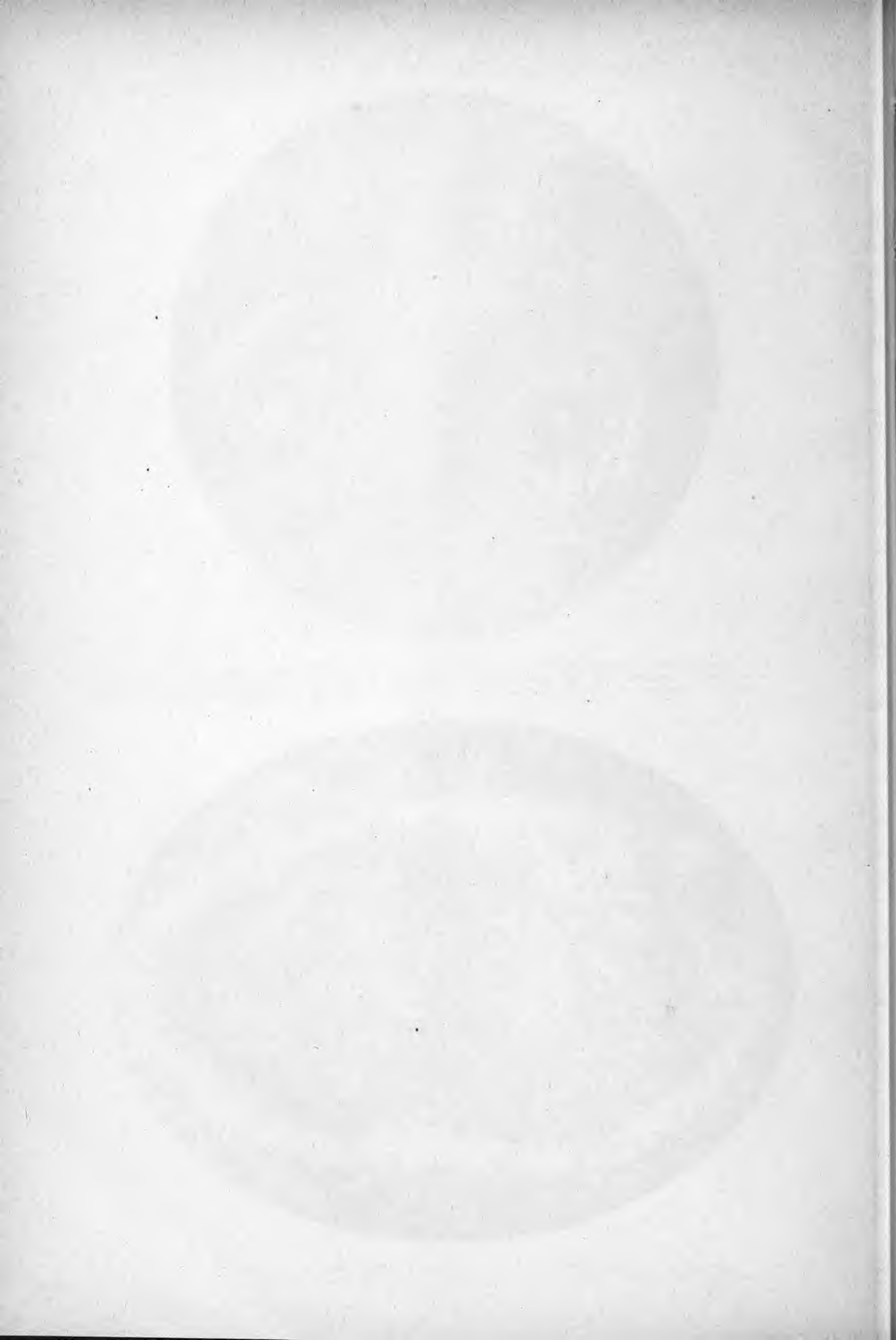



FIG. 5. — Riproduzione fotomicrografica di un vaso arterioso in preda a processo di peri-meso ed endoarterite. Si distinguono accumuli di infiltrati *mononucleati* attraversare tutte le tuniche vasali e disporsi negli strati più periferici del processo endo-arteritico. D. S. cm. 35; Oc. 4 Korisk; Ob. 2 Korisk.

FIG. 6. — Riproduzione fotomicrografica dell'interno di una vena in via di organizzazione: nell'interno di essa si differenziano tre vasellini di cui uno più grande e due più piccoli a pareti bene differenziate. D. S. cm. 52; Oc. 4 Korisk; Ob. 5 Korisk.

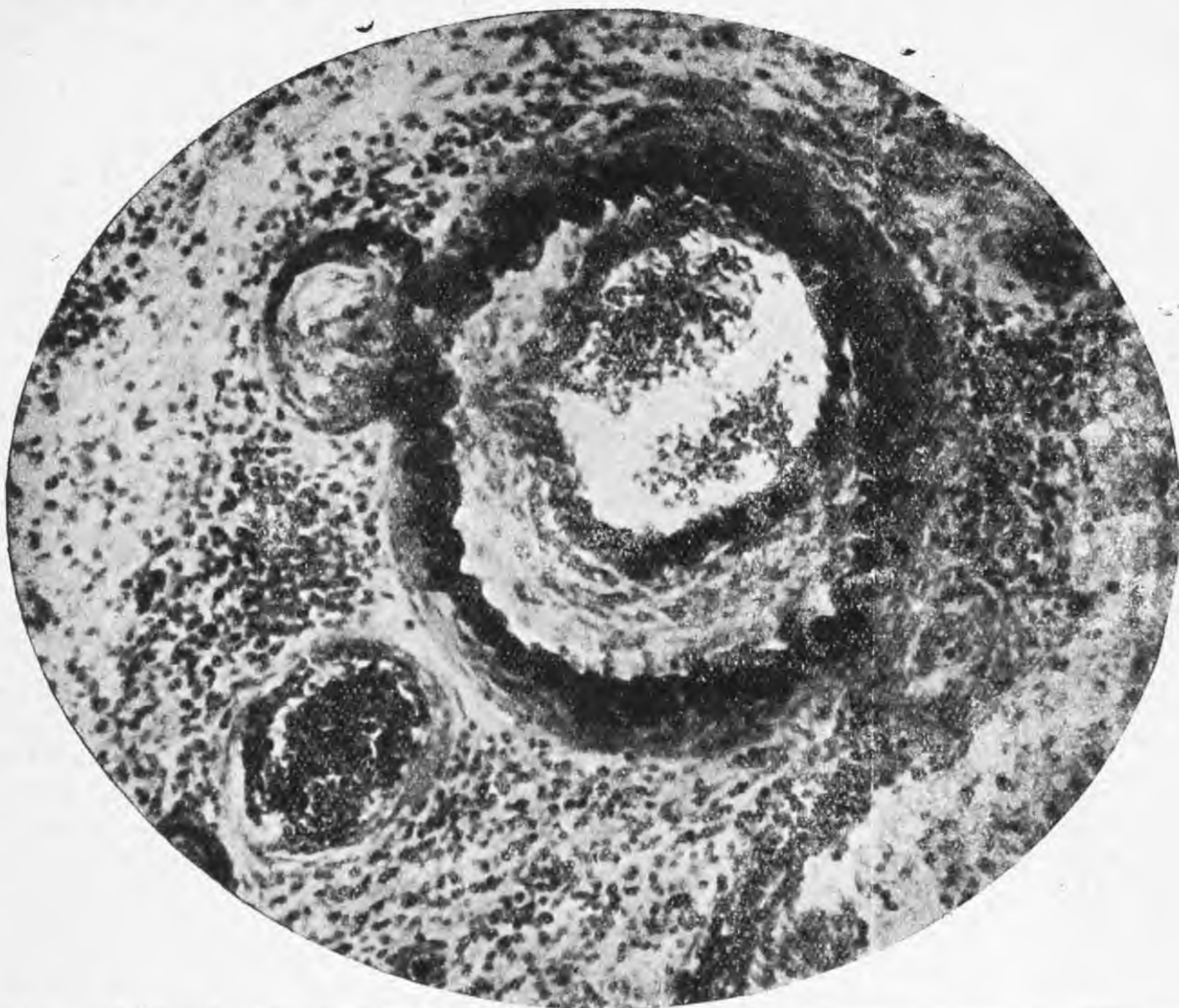
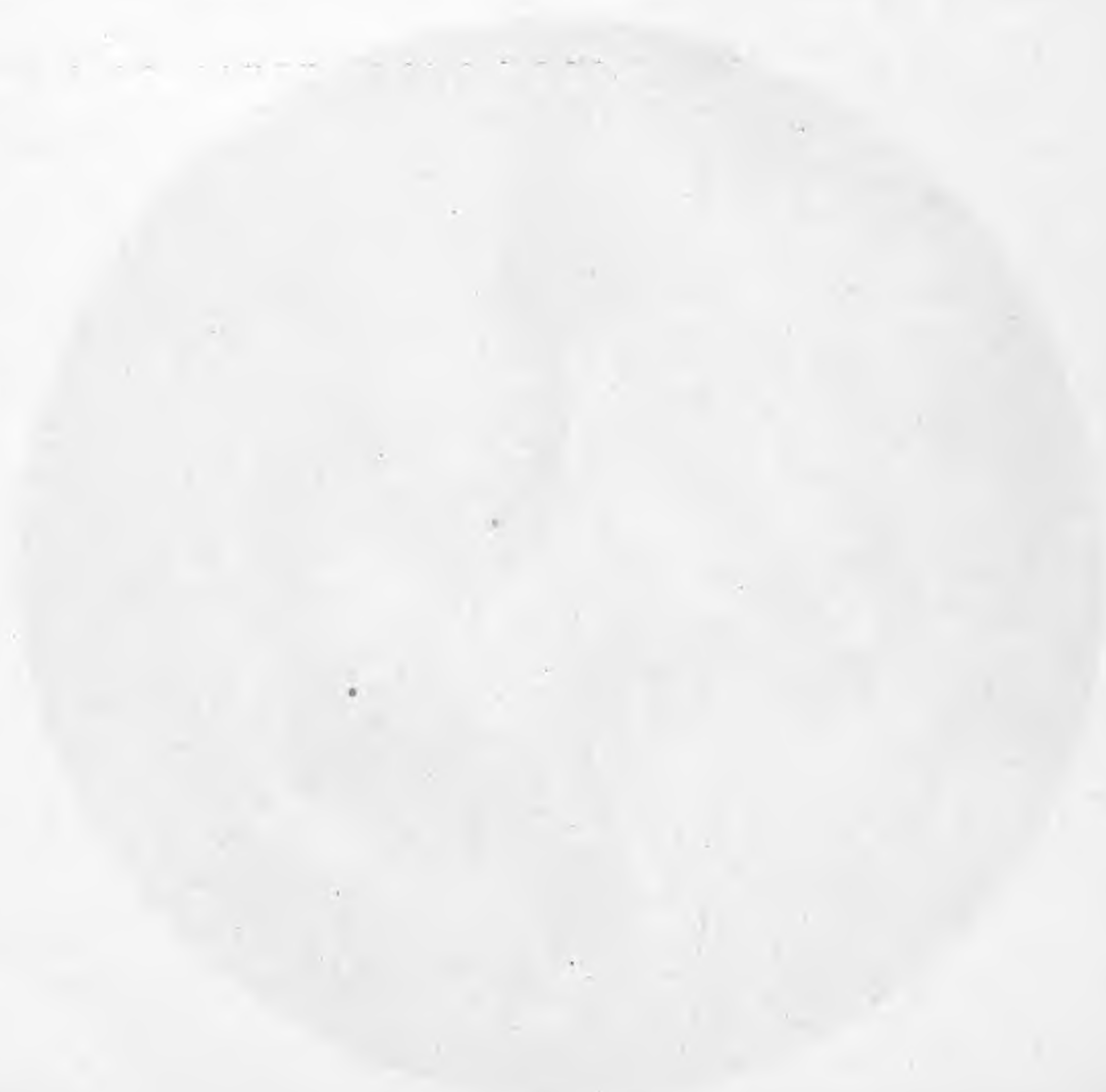



FIG. 7. — Riproduzione fotomicrografica di un vaso arterioso invaso da processo peri-meso ed endo-arteritico sifilitico in cui si differenzia una doppia *membrana elastica* notevolmente ipertrofizzata. D. S. cm. 47; Oc. 4 Korisk; Ob. 5 Korisk.

FIG. 8. — Riproduzione fotomicrografica di una sezione trasversa di una vena colpita da peri-meso ed endoflebite sifilitica nella quale si differenzia la membrana elastica notevolmente ipertrofizzata. D. S. cm. 47; Oc. 4 Korisk; Ob. 5 Korisk.

queste uno strato lasso di tessuto nel quale i *mononucleati* si presentavano isolati e più differenziabili; tanto che per i caratteri di riconoscimento io li diagnosticai elementi infiltrativi di *natura mesodermica;* essi non erano dissimili da quelli da me descritti più sopra, parlando dell'infiltrazione meningea e di quella della sostanza nervosa; gli strati più interni dell'intima ispessiti presentavano una organizzazione istologica più compatta; talchè la proliferazione flogistica dell'intima era in atto negli strati più periferici, in quelli cioè confinanti con la *membrana elastica.*

Fra le tuniche vasali quella che presentava alterazioni caratteristiche era la *tunica elastica,* la quale oltre ad essere ispessita ed ipertrofica (fig. n. 7-8, Tav. IV) in molti vasi era sdoppiata, sì da far rilevare un vero processo di delaminazione di dette fibre, come può essere controllato nella fig. n. 7, Tavola IV, nella quale oltre alla presenza di una doppia tunica elastica si nota una gemmazione aneurismatica a sinistra del vaso maggiore.

Era notevole pure in questo reperto l'abbondanza delle *plasmacellule* che si trovavano fra gli elementi dei processi infiltrativi; inoltre nei campi peri-vasali, fra gli infiltrati avventiziali notai aggruppamenti di *plasmacellule* di notevole grandezza; se ne videro di quelle *mononucleate* e di quelle *polinucleate* (frequenti quelle a due nuclei). Riscontrai *plasmacellule* a *forma poliedrica* con nuclei grandissimi e periferici ed aree chiare nell'interno del protoplasma, come pure esemplari di *plasmacellule* in *degenerazione cistica;* potetti, in una parola, seguire tutte le fasi di transizione cellulare dal *linfocita* fino alle *plasmacellule* in *degenerazione cistica.*

Nei preparati colorati alla Nissl le *cellule nervose* erano rigonfie ed avevano quasi tutte assunto una forma rotondeggiante; i prolungamenti raramente si vedevano colorati; là dove erano differenziabili, il loro colorito era pallido, omogeneo, con rigonfiamenti a rosario e molti di essi erano interrotti. La colorazione del citoplasma era *bleu-pallida,* omogenea; i *corpi tigroidi* non erano visibili nel corpo cellulare e neppure alla base dei prolungamenti; i nuclei delle cellule erano straordinariamente rigonfi; nelle cellule piccole essi occupavano quasi per intero il corpo cellulare; nelle cellule più grandi si presentarono eccentrici. La colorazione dei nuclei era più chiara di quella del protoplasma; molti di essi presentavano increspature alla superficie e scarsissimi granuli molto colorati che ora erano sparsi nella massa nucleare; più frequentemente circondavano a corona il nucleolo, che era colorato intensamente; nei nucleoli si scorgevano *vacuoli;* moltissimi nucleoli avevano aspetto *moriforme.*

Queste alterazioni si notavano nelle cellule nervose di quelle porzioni di corteccia non invase da infiltrazione parvicellulare; prossime a queste, nel campo delle zone infiltrate, io non riconobbi che cellule nervose ridotte di grandezza, colorate pallidamente con nuclei grandi, anch'essi scarsamente colorati, di aspetto omogeneo, in cui era fortemente colorato il nucleolo. In molti nuclei non era differenziabile neppure il nucleolo; si scorgevano solo i contorni del nucleo grande e scolorato.

Accanto a queste alterazioni delle cellule nervose, di indole *acuta* e *cronica* e queste aventi più analogia con le alterazioni cellulari che sono proprie dei processi ischemici, io notai modificazioni patologiche dei nuclei delle *cellule satelliti* e dei nuclei gliari in generale.

Là dove predominavano i caratteri di alterazioni istologiche acute, le reazioni gliari si notarono evidenti ma tenui; in quelle nelle quali predominarono i segni di alterazioni croniche cellulari, la reazione gliare fu più intensa e più vivace. Nel primo caso si riscontrarono nuclei gliari con *ipercromatosi* delle pareti e molto ingranditi, di aspetto granuloso; in alcuni elementi gliari si notarono *mitosi nucleari* a *gomitolo* ed *anche a fuso.* Nell'altro caso trovai numerosi elementi gliari a diverse fasi di metamorfosi regressiva circondare le cellule nervose malate o prossime a morire; riscontrai poi numerosi di questi nuclei gliari in preda a disfacimento granulare.

Malgrado avessi ricercato lo *spirocheta* nel *cervello;* nel *cervelletto* e nel *midollo* attraverso lunghe, pazienti ed estenuanti ricerche, non mi fu possibile poterlo dimostrare nei punti di maggiore infiltrazione nè in quelle parti dell'encefalo e del midollo le più lontane da quelle colpite dal processo specifico.

I risultati che io ottenni furono sempre negativi, vuoi che la mia ricerca fosse più precipuamente rivolta alla meninge, vuoi ai vasi, vuoi alla sostanza nervosa.

* * *

Nel quadro clinico di questa inferma notai una fenomenologia specifica della meningo-encefalite gommosa ed una generica; quella in rapporto con un vasto rammollimento del centro ovale prefrontale destro: eventualità anatomo-patologica codesta, che, sebbene frequente, non è costante di queste forme iperplastiche di sifilide del sistema nervoso. Nel gruppo dei sintomi generici debbo riportare l'anisocoria, il fenomeno di Argill-Robertson, la cefalalgia localizzata, lo stato di sonnolenza quasi continua, il torpore intellettuale, la moria, la insonnia e l'agitazione notturna, fenomeni che, in parte, si confondevano con quelli analoghi da intossicazione alcoolica: ma non al punto da dissimularne la reciproca differenziazione.

Vuoi per la diversa sede ove questa malattia si fissa, vuoi per la estensione dei processi anatomici, vuoi per le complicanze che la possono accompagnare accade ordinariamente che, sullo sfondo della così detta sintomatologia generica, prenda risalto una sindrome cerebrale a focolaio. Nel caso in discorso in relazione alla endo-arterite dell'arteria lenticolo-striata di destra, risultò rammollita una vasta zona cerebrale interessante il polo anteriore del corpo striato di questo lato ed una vasta area della corona raggiata del lobo prefrontale omolaterale; talchè, nel quadro semiologico si vide riprodotta una sindrome assai frequente nelle lesioni del lobo prefrontale; infatti in questi ultimi tempi, connessi con lesioni di questa sede, sono stati segnalati dei fenomeni psicopatici interessanti più propriamente i poteri fissativi della sfera mnemonica. Per lesioni del lobo prefrontale destro specialmente, sono state notate sindromi aventi molte analogie con la sindrome di Korsakoff. Ed intenzionalmente ho detto del lobo prefrontale destro, dappoichè le omologhe lesioni del prefrontale sinistro non sempre presentano sindromi analoghe funzionali; in quanto chè le afasie, frequenti in questa sede, mantengono, per lo più, in fase latente, i fenomeni mnestici.

La sindrome di Korsakoff fu anche notata quale espressione di sifilide cerebrale da Roemheld (1); ma ordinariamente essa va associata alla polinevrite quale espressione patologica di intossicazione cronica da alcool, ma nè l'una nè l'altra eventualità potè essere accettata nel caso in discorso; dappoichè qui la insorgenza acuta di essa, quale fenomeno post-apoplettico, autorizzava ad escludere entrambe le interpretazioni ed a riconoscerla espressione di lesione a focolaio del cervello.

Esclusa l'origine tossica della fenomenologia psichica specifica, questa si doveva metterla in rapporto con il rammollimento del centro ovale del lobo prefrontale destro e su ciò insisto; dappoichè essa presenta analogie perfette con quella che fu da me descritta in altro lavoro in relazione ad una gomma cerebrale avente identica sede. In codesto lavoro (2) venni alla conclusione che il centro ovale del lobo prefrontale destro debba avere funzione di associazionis-

no anatomico e psichico di memoria statica o di fissazione; ed il reperto che illustro è una dimostrazione ulteriore della giustezza di questo mio giudizio. Dissi anche che i sintomi psichici, per lesioni di questa sede, potevano dividersi in due categorie e cioè in quelli *fondamentali* ed in quelli *correlativi*. Nella prima categoria comprendevo il difetto di memoria statica o di fissazione; nell'altra il disorientamento nello spazio e nel tempo, la moria di Jastrowitz e le falsificazioni mnemoniche; ed oggi, dopo l'esperienza fatta su questa inferma, non posso modificare tali conclusioni, dappoichè il difetto di fissazione, il disorientamento nel tempo e nello spazio, la moria e le falsificazioni mnemoniche furono le espressioni funzionali del rammollimento circoscritto a codesta sede cerebrale.

Recentemente dal Beduschi (3) furono pubblicati casi di amnesie post-apoplettiche simulanti la sindrome di Korsakoff e dal carattere amnestico egli si credette autorizzato a localizzare l'emorragia ed il rammollimento nel centro ovale dei lobi prefrontali, tenendo presente la sintomatologia dei tumori di questa sede descritta da Pfeifer (4) e da me; nonchè un caso di Mabille e Pitres (5) pubblicato nel 1904, nel quale una grave impotenza di memoria fissativa potè essere messa in rapporto con due larghe cavità a bordi irregolari ed a pareti giallastre poste avanti dell'estremo frontale dei nuclei caudati in maniera simmetrica; cavità grosse quanto una mandorla che interessavano esclusivamente la corona raggiata del lobo frontale nella quale erano scavate.

Il Beduschi, a conforto di questa tesi inoltre, citava il caso pubblicato da Bianchi (6) e cioè quello di un giovane ricoveratosi al Manicomio di Sales per attacchi di epilessia post-traumatica, consecutiva ad un colpo di rivoltella, il di cui proiettile, penetrato nella tempia destra era uscito dalla bozza frontale sinistra, ed aveva leso i due lobi frontali. La sintomatologia nella quale prevalse il fenomeno amnestico indusse il Bianchi ad affermare che una amnesia generale possa dipendere da estese lesioni dei lobi frontali: analogamente a quanto si osservò nella scimmia mutilata dei lobi anteriori del cervello. Non insisto oltre su questo tema, dappoichè la natura e l'estensione delle lesioni che circoscrissero la regione anatomica e le analogie cliniche perfette, constatate in altri consimili casi, sono di elementare evidenza.

***

Rispetto alla sindrome della meningo-encefalite gommosa basilare, non starò quì a ripetere concetti già noti, la sintomatologia specifica, come si rileva anche in questo caso, nei riguardi del lobo prefrontale, ci dà conto della topografia della lesione; ma per tutto ciò che si riferisce al gruppo dei sintomi a carattere più indistinto, quali: la cefalalgia, l'ottundimento mentale, il sopore o il coma, i fenomeni sensoriali, gli stati di irrequietezza motoria, gli attacchi epilettiformi ed apoplettiformi, che possono eventualmente manifestarsi, sono pur essi espressioni della lesione sifilitica circoscritta, ovvero di uno stato patologico di tutto l'encefalo?

Il reperto di questo caso sarebbe in favore di questa seconda ipotesi; invero nel resto del cervello e del midollo, si riscontrò una produttività nei vasi corticali non generalizzata ma circoscritta e variamente distribuita e dovetti inoltre riconoscere un risentimento connettivale con infiltrazioni meningee diffuse alla meninge cerebrale ed a quella spinale; nel midollo spinale la produttività vasale era più generalizzata e più marcata nei cordoni posteriori del midollo, dove si notava anche peri-ependimite; alterazioni codeste che davano ragione di una condizione patologica interessante tutto l'asse cerebro-spinale, la quale offre una più razionale interpretazione di quei sintomi generali, già enumerati, dappoichè questi non possono essere messi in relazione con lesioni circoscritte cerebrali, quali sono quelle della meningo-encefalite gommosa.

Ciò premesso non si può non associarsi alle idee di Nissl (7) ed Alzheimer (8), di Babinski e Nageotte (9) i quali, in casi consimili, rinvennero pur essi lesioni generalizzate a tutto l'asse cerebro-spinale. Il che ne conferma un dato di fatto importante e cioè che la meningo-encefalite gommosa, per quanto apparentemente circoscritta, si manifesta ordinariamente quale espressione localizzata di una condizione patologica generale dell'asse cerebro-spinale, onde si associa quasi sempre alla meningo-mielite.

Tali condizioni patologiche generalizzate non sempre sono latenti, ve ne sono che si svelano anche macroscopicamente: io ho avuto l'opportunità, ad es. di riscontrare insieme a meningo-encefalite circoscritta, iperemie e congestioni cerebrali; il cervello rigonfio di Reicardt (10); associate anche ependimiti e meningo-ependimiti sierose, associazioni anatomiche che, a seconda del grado del loro sviluppo, possono dar ragione di quei fenomeni a carattere generico che costituiscono, a volte, le fasi cliniche iniziali della malattia e che sollecitano il nostro intervento prima ancora che si vengano individualizzando i sintomi a focolaio. Eventualità anatomiche della sifilide cerebrale, le quali, pur non avendo una differenziazione istopatologica specifica, sono pur esse manifestazioni della sifilide.

Ma per quanto notevoli siano stati i progressi raggiunti dallo studio dell'anatomia patologica in questo campo di ricerche, non possiamo illuderci di conoscerne tutte le manifestazioni. Questa da noi descritta è la più classica e, per molto tempo, si ritenne la più essenziale e genuina espressione della sifilide dell'asse cerebro-spinale; in essa ritroviamo la sintesi di quei processi anatomici che possono presentarsi isolati quali: la arterite, la meningite, l'encefalite della convessità, pur essendo manifestazioni aventi una medesima genesi ed un medesimo carattere anatomo-patologico.

Ho detto un medesimo carattere anatomo-patologico dappoichè *esse rappresentano localizzazioni varie di un identico processo infiltrativo di elementi mesenchimali in preda ad una attività patologica neoplastica e formativa a carattere embrionale. Tale il fenomeno istopatologico più elementare di queste speciali lesioni sifilitiche da cui prendono consistenza e forma le polimorfe manifestazioni della sifilide cerebrale.*

Processi infiltrativi i di cui rappresentanti sono costituiti prevalentemente da mononucleati, da cellule reticolari mesodermiche (*Mesodermale-Gitterzel-*

len), da cellule reticolari giganti, da macrofagi a nuclei polimorfi, da plasma-cellule mono o poli-nucleate, da cellule adipose (*Mast-zellen*); da cellule a bastoncello, da fibroblasti, rappresentanti vuoi dei processi infiltrativi meningitici, vuoi di quelli encefalitici.

Tali processi, interessando i vasi, danno luogo alle arteriti ed alle flebiti specifiche, nelle quali si trovano cointeressate tutte le tuniche vasali; la lesione vasale poi da una parte dà luogo alle arteriti obliteranti ed alle flebiti organizzanti con complicanze di capillariti emorragiche e stravasi intorno a cui sono più abbondanti i macrofagi o le *Mast-zellen*, nonchè i leucociti, a processi di trombosi con malacie disseminate; tappe e complicanze del processo neoformativo ed organizzante di queste infiltrazioni mesenchimali la di cui ultima fase è rappresentata dal tessuto della gomma. *Le infiltrazioni di elementi mesenchimali, che come si dimostra nella fig. n. 5, Tav. III, attraverso le pareti vasali medesime, vanno ad alimentare le endoarteriti che parvero, per lungo tempo, un processo anatomico indipendente e specifico; laddove sono soltanto esponenti di un identico processo che interessa tutte le tuniche vasali e che deve essere chiamato in causa a spiegare le diverse alterazioni anatomiche, da cui sono colpite arterie e vene.*

Io riscontrai le tipiche alterazioni dei vasi; non solo ebbi modo cioè di rilevare i caratteristici processi infiltrativi delle pareti; ma notai altresì l'ipertrofia e l'iperplasia degli elementi fissi delle medesime, con caratteri di progressività. A tal proposito, si rivenne la presenza di doppie membrane elastiche in molti vasi, con esemplari che potrebbero dar ragione tanto alla interpretazione di Baumgarten ed Obermeyer che ritengono la seconda elastica un prodotto di neoformazione; quanto a quella di Cornil, Rumpf e Pick che la interpretano quale uno sfibramento della prima.

Notai nel lume di qualche vaso (fig. 6, Tav. III) la presenza di piccoli capillari; particolarità anatomica questa che da Heubner (11) prima e dopo di lui da Marchand (12), Rumpf (13), Pick (14) fu riconosciuta quale un contrassegno anatomico specifico della *lues* del sistema nervoso; concetto oppugnato dal Cerletti (15) il quale dice che sovente nelle sifilidi cerebrali dal rivestimento endoteliare del lume vasale si partono numerose lacinie protoplasmatiche che vanno a riunirsi, a mo' di raggi di una ruota, nel centro del lume vasale; così da delimitare delle concamerazioni separate da sottili setti protoplasmatici, concamerazioni che non possono essere considerate quali vasi neoformati. Io non sono autorizzato a negare che in vasi impervii di processi sifilitici cerebrali possa aver luogo questa evenienza descritta dal Cerletti, ma non posso, nel tempo stesso, non ammettere che veri e proprii vasi si riscontrino in vene ed arterie colpite da processi infiltrativi sifilitici; come si vede nella fig. n. 6, Tav. III, ben tre vasellini si differenziano nel lume della vena da me riprodotta nella figura, i quali hanno vere e proprie pareti, essi sono alla lor volta circondati di infiltrati mesodermici e specialmente da numerose cellule reticolari ripiene di zolle lipoidi, da cellule plasmatiche, da mononucleati, da qualche leucocita e da globuli rossi in disfacimento insieme ad accumuli di grasso liberi ed a detriti amorfi, elementi che ammoniscono non essere alla presenza di un

vaso beante, ma bensì di fronte ad un vaso impervio ad una delle tante fasi di organizzazione vasale della sifilide mesodermica dei centri nervosi; ed ammoniscono altresì che la presenza di vasellini nel lume di un vaso più grande è contrassegno specifico anatomico di questi processi sifilitici così come dagli anatomici è stato generalmente ammesso.

La meningo-encefalite gommosa adunque è una forma iperplastica connettivale, e costituisce il prototipo delle malattie specifiche mesodermiche della sifilide cerebro-spinale.

Ma questo carattere neoformativo ed organizzante è altresì la nota anatomo-patologica che contradistingue un'altra malattia, la quale si è rivelata anch'essa di natura sifilitica; cioè la *sclerosi cerebrale tipo Strümpell* la di cui patogenesi fu da me illustrata nel 1921 (16). Malattia nella quale ai caratteri di processi infiltrativi del sistema linfatico perivasale, si associa una lussureggiante neoformazione gliare che dà alla sostanza cerebrale quell'aspetto lardaceo che si suole incontrare anche nei gliomi cerebrali; essa si differenzia dalle sclerosi disseminate e da quelle lobari per caratteri notevoli macro- e microscopici, come fu da me dimostrato, nel su accennato lavoro. In detta malattia la neoformazione gliare tende alla organizzazione fibrosa ed alla distruzione degli elementi nervosi, analogamente a quanto accade con le infiltrazioni degli elementi mesodermici.

Ciò premesso si può affermare esistere due malattie aventi analogie anatomo-patologiche nella sifilide del sistema nervoso l'una e l'altra a carattere neoformativo ed organizzante; però l'una si localizza prevalentemente nei tessuti mesodermici e l'altra prevalentemente in quelli ectodermici.

Queste due forme anatomiche e cliniche costituiscono come i due cardini, intorno ai quali si aggirano due grandi aggruppamenti di manifestazioni anatomo-patologiche della sifilide del sistema nervoso. Intorno alla meningo-encefalite gommosa si raccolgono le meningiti, le encefaliti, le arteriti, le flebiti, le mieliti (e meningo-mieliti), le ependimiti sierose e le gommose miliariche; intorno all'altra alcune particolari sclerosi cerebrali, le meningo-periencefaliti croniche, le tabo-paralisi, e alcune forme di tabi mesencefaliche, e quelle prevalentemente midollari. Ma prima ancora che la *sclerosi cerebrale tipo Strümpell* si fosse rivelata una gliosi organizzante da flogosi cronica infiltrativa vasale, e ci si fosse manifestata quale tipica malattia sifilitica di natura prevalentemente ectodermica; già Nissl ed Alzheimer avevano richiamata l'attenzione sulla peculiare gravità e sulla estensione delle alterazioni degli elementi ectodermici, non proporzionale alle lesioni vasali nella paralisi progressiva; di talchè questi Aa. non potettero considerare le alterazioni degli elementi ectodermici come subordinate a quelle degli elementi mesodermici. Successivamente il concetto di una lesione degenerativa autoctona e primitiva degli elementi nervosi, nella paralisi progressiva, fu validamente sostenuto, oltre che da Alzheimer, anche da Spielmeier (17) tanto che questi affermava: «Non può esservi dubbio che i processi degenerativi debbano ritenersi derivati soltanto dal processo flogistico dei vasi. È proprio dell'affezione paralitica il fatto che, accanto ai processi infiltrativi e indipendentemente da questi, si svolgono anche

processi distruttivi primitivi a carico del tessuto nervoso funzionante». Il concetto anatomico dei suddetti autori tende evidentemente a sostenere che la sifilide può attaccare primitivamente ed elettivamente i tessuti ectodermici.

Nella sclerosi cerebrale diffusa, e per effetto della sifilide, gli elementi ectodermici sono attaccati, sia nei loro componenti nervosi propriamente detti, sia in quelli gliari; confermandoci con una prova più manifesta e più dimostrativa la prevalenza delle lesioni ectodermiche su quelle mesodermiche con l'inversione manifesta di quei rapporti di dipendenza fra le une e le altre; rapporti di dipendenza che sussistono generalmente nelle forme mesodermiche. Ciò premesso, dal punto di vista anatomo-patologico, si devono ammettere *sifilidi mesodermiche e sifilidi ectodermiche;* fra questi due grandi aggruppamenti stanno *le forme miste,* cioè le paralisi progressive associate a forme di meningo-encefalite e le tabi associate a forme di meningo-mieliti e viceversa. Vi fu un tempo che si credette rarità la coincidenza delle forme mesodermiche con quelle ectodermiche, però Binswanger le aveva notate; io nel 1899 (18) detti la dimostrazione anatomica di una meningo-mielite sifilitica che si associava ad una paralisi infanto-iuvenile: recentemente questi fatti sono stati confermati da Alzheimer, da Straussler (19) e da altri. Dal punto di vista clinico il Nonne (20) ne dà un'autorevole conferma, dappoichè egli dice di aver curato sifilitici cerebrali che poi finirono paralitici ed infermi giudicati paralitici che guarirono in seguito a trattamento specifico, il che fa pensare dover essersi trattato, in simili casi, di encefaliti della convessità più che di meningo-periencefaliti croniche. La mia esperienza inoltre mi porta ad ammettere che debbano potervi essere encefaliti luetiche della convessità che compromettono notevolmente la corteccia cerebrale, queste danno delle guarigioni con relitti di *deficit funzionale nei poteri mentali, sì da mettere in essere delle demenze che non presentano analogie nè con quelle della demenza paralitica, nè con quelle delle cosidette psicosi funzionali.* A questa categoria devono annoverarsi quelle paralisi progressive a decorso di dieci, di venti anni descritte nella letteratura, casi che o dovettero essere esponenti della *malattia di Alzheimer* o esiti immodificabili di encefaliti luetiche della convessità. Io seguo da circa 15 anni due di questi casi diagnosticati paralitici all'ingresso nel Manicomio, che, dopo una intensa cura specifica, guarirono dei fenomeni di indole neurologica della supposta paralisi; ma si venne consolidando in entrambi uno stato di demenza apatica con caratteri difettivi gravi nella sfera ideativa, verbigerazioni dissociate con predominio di fenomeni di perseverazione verbale, di ecolalie e di stereotipie gesticolatorie; demenze che si iniziarono con i medesimi caratteri che oggi si constatano ancora e che colpirono soggetti che non avevano ancora toccata la quarantina. In entrambi recentemente ho voluto controllare la reazione del mastice (metodo Goebel) ed ho in entrambi ottenute le curve che comunemente si incontrano nelle sifilidi mesodermiche del sistema nervoso.

Un gruppo a parte viene costituito da quelle malattie, che, pur potendo essere espressioni anatomiche della sifilide, non sono di questa specifiche. In detto gruppo dobbiamo riunire alcune *mieliti da fibrosi connettivali,* le *forme produttive della sifilide,* che poi furono dimostrate potere anche essere espres-

sioni anatomiche di origine tossica, alcune *gliosi cerebrali dell'infanzia* che possono pure essere manifestazioni della *eredo-lues; l'idrocefalo cronico*, molte *encefaliti pre-natali* e *post-natali*.

Alla differenziazione delle *sifilidi mesodermiche* ed *ectodermiche* corrispondono analoghe differenziazioni nelle rispettive sindromi cliniche, per quanto concerne il decorso e l'esito delle medesime, i reperti del Liquor, e le reazioni differenti che le rispettive alterazioni anatomiche offrono all'azione terapeutica delle cure specifiche.

Non giova soffermarsi alla illustrazione di questi postulati clinici ormai acquisiti nella scienza, che, per quato le capricciose vicende della clinica possano mettere in essere casi nei quali si rende malagevole la diagnosi fra malattie sifilitiche *mesodermiche* ed *ectodermiche;* pur tuttavia questi casi non sono la regola la quale, a sua volta ci insegna, possedere oggi la clinica gli elementi di giudizio per definire clinicamente i prototipi clinici di questi due grandi aggruppamenti di manifestazioni sifilitiche e cioè: la *meningo-encefalite e la meningo-mielite; la sclerosi cerebrale tipo Strümpell e la meningo-periencefalite cronica; la tabe dorsale.* Non è il luogo di discutere quì la diagnosi differenziale fra *encefalite della convessità e paralisi progressiva; fra tabi mesencefaliche e meningo-encefalo-mielite basilare; fra tabi neuritiche e tabi centrali; fra mieliti mesodermiche ed ectodermiche;* solo i quadri clinici della tabe, della paralisi progressiva e della sclerosi diffusa, sono i più differenziati ed i più definiti nel nosografismo. Laonde nelle diagnosi differenziali delle ma lattie sifilitiche, si riesce per via di esclusione, ad individualizzare i quadri anormali attraverso i criteri nosografici, ormai ovvii, di decorso, di durata; come pure attraverso le analisi del Liquor, riusciamo il più delle volte a rag giungere diagnosi molto sottili.

Gli esami fisiochimici del Liquor dànno, ad ogni modo, a favore delle sifilidi mesodermiche una prevalenza quantitativa dell'albumina e della globulina.

Kaplau (21), si credette autorizzato sulla base di molteplici ricerche personali, ad affermare anche che nella sifilide cerebro-spinale la linfocitosi è più grave che nella tabe e nella paralisi. Per quanto queste prove abbiano bisogno di ulteriori controlli prima di raggiungere il valore di un giudizio decisivo, pur tuttavia non possiamo non ricordare che la reazione del mastice e quella del Benzoino Colloidale hanno portato nuovi elementi in favore della differen ziazione delle sifilidi *mesodermiche* da quelle *ectodermiche*. Mi riferisco precipuamente ai risultati ottenuti dal Pisani (22) nella Clinica Neuropsichiatrica di Roma, dai quali risulta essere stata riscontrata la curva classica della para lisi nel 100 % dei paralitici esaminati; meno specifica risultò detta reazione per le tabi, di nessun valore specifico la curva della sifilide cerebro-spinale. Il Ferraro (23), a sua volta, ha potuto provare essere costante nella paralisi progressiva la reazione colloidale del Benzoino; laddove detta reazione non è da ritenersi specifica nelle forme evolutive di sifilide cioè nelle forme mesodermiche.

Ma oltre ai criteri già detti, non possiamo dimenticare che il criterio te rapeutico è un coefficiente di alto valore per giustificare la netta separazione fra l'uno e l'altro genere di sifilide; che se le cure specifiche esercitano un'azio-

ne rapidamente favorevole sulle sifilidi mesodermiche, una più o meno sfavorevole ne hanno su quelle ectodermiche.

Tali dati ci soccorrono nei nostri giudizi fino a farci raggiungere successi una volta insperati non solo nelle malattie dei processi luetici spinali nei quali è prevalente il carattere neurologico delle sindromi; ma pari successi si hanno sovente anche nelle sifilidi cerebrali con sindromi psicopatologiche; ed invero per quanto anormali possano risultare i quadri della paralisi progressiva, della encefalite sifilitica della convessità e della meningo-encefalite della base, essi conservano nelle manifestazioni psico-patologiche una peculiare fisonomia ed un carattere di uniformità e di oggettiva gravità che è propria delle malattie organiche del sistema nervoso, caratteri che le allontanano le mille miglia dalle psicosi così dette funzionali con le quali possono confondersi e per le quali nuovi nosografismi ed interpretazioni psico-patologiche ci vengono propinate ad ogni volgere di stagione, attraverso il frasario neologistico, che oggi torna in onore a traverso la psico-analisi.

Sintetizzando quanto fin'ora si è detto, se ne inferisce che l'anatomia patologica della sifilide del sistema nervoso si svolge fra due tipi di sifilidi differenziati anatomicamente, fra la *meningo-encefalite gommosa* da un lato e la *sclerosi gliare* del cervello dall'altro; tipi che costituiscono gli estremi di una catena i di cui anelli sono rappresentati da un lato da malattie prevalentemente ectordermiche e dall'altro da malattie prevalentemente mesodermiche; ognuna di queste serie degrada verso le forme miste che danno i quadri clinici più complessi. Forme miste ectodermiche e mesodermiche le quali si dissimulano, il più frequentemente, sotto la veste di paralisi progressive o tabi e tabo-paralisi guaribili, ma che in realtà sono guarigioni di processi mesodermici smascheranti i processi ectodermici che riuscivano a dissimulare.

***

Debbo ora ragionare di un altro punto concernente la patogenesi di dette forme sifilitiche, e su cui si cominciò a discutere fin da quando lo *spirochete* si rivelò presente nel cervello. È noto che non in tutte le varie forme di sifilide cerebrale fu dimostrata la presenza del parassita: sta di fatto che fu ricercato con esito positivo vuoi nelle forme mesodermiche che in quelle ectodermiche; finora, anzi, a quanto la letteratura ne soccorre, fu riscontrato con maggiore frequenza nelle sifilidi cerebrali ectodermiche. Il parassita è stato ormai dimostrato in quasi la gran parte degli organi dei sifilitici; ma la sua presenza non è stato dato di dimostrarla costantemente negli organi colpiti da alterazioni sifilitiche.

Per quanto concerne il sistema nervoso ciò vale per la paralisi progressiva, ed oggi si può pur dire che ciò valga anche per la meningo-encefalite gommosa per la quale del resto non possediamo una ricca letteratura. Il caso che illustro è una prova indiscussa che possono esservi processi meningo-encefalitici gommosi in cui non è dimostrabile la presenza dello *spirochete*. Il parassita è stato ricercato da me per molto tempo e col metodo elettivo di Iahnel; e tale

ricerca è stata diretta non solo in quei tessuti cerebrali dove più abbondante era la infiltrazione cellulare, ma anche in quelle regioni corticali, le più lontane da quella ove erasi circoscritto il processo neoformativo connettivale. Prima che Iahnel ci avesse offerto il suo metodo elettivo, lo *spirochete* molto raramente fu dimostrato nelle sifilidi mesodermiche cerebrali e spinali; la incostanza di reperto fu messa a carico della tecnica imperfetta e particolarmente alla mancanza di un metodo elettivo: ciò malgrado lo Strasmann (24) ha potuto dimostrare prima di Iahnel spirocheti nelle pareti vasali e nelle meningi di una meningo-mielite e meningo-encefalite sifilitica. Beitzke (25) ed anche Marinesco e Minea (26) nella leptomeningite ed arterite sifilitica; anche Lewy (27) — nella clinica di Alzheimer — trovò lo spirochete nelle meningi di un soggetto affetto da meningo-encefalite luetica; Versè (28) in un caso di flebite sifilitica cerebro-spinale associata a meningo-mielite e radicolite secondarja e Sioli (29) nella meningo-encefalite.

Le ricerche rivolte a controllare la presenza dello spirochete nella paralisi progressiva sono numerose; per altro gli studii più recenti, malgrado il perfezionamento della tecnica, confermano tuttora che la presenza dello spirochete non è un reperto costante della paralisi progressiva; lo dimostrano le statistiche antiche e recenti, con la nuova tecnica, ed invero il Noguchi (30) ebbe il 24 % di reperti positivi; il 27 % Levaditi, A. Marie e Bankowski (31); 44 % Förster e Tomaszewki (32); il 50 % Sioli (33); il 68,42 % Coppola (34); il 70 % Pulcher (35); il 70 % Valente (36); l'80 % Iahnel (37).

Essendo codesta una ricerca di attualità, mi indussi ancor io a ricercare lo spirochete nei cervelli di parecchi paralitici ed ottenni una percentuale del 65 % di reperti positivi, malgrado io avessi seguito il metodo di colorazione elettivo.

Si è creduto, negli ultimi tempi, che la dimostrazione dello spirochete nel cervello avesse potuto sciogliere il nodo gordiano della patogenesi delle sifilidi ectodermiche; ma la dimostrazione dello spirochete ha creato nuovi problemi.

Dopo i primi reperti positivi, autori di indiscussa competenza quali il Nonne potettero affermare « doversi considerare la paralisi e la tabe una *spirillosi del cervello e del midollo* »; viceversa i casi di sifilidi mesodermiche ed ectodermiche con reperti negativi, nei confronti dello spirochete, ci hanno risospinti verso i postulati di Fournier e di Erb, a meditare cioè sulle antiche concezioni di malattie *sifilitiche* e *meta-sifilitiche*.

Guardato il problema della sifilide nei confronti del reperto spirillare, oggi, dopo l'esperienza fatta sui casi con reperti negativi bene accertati e controllati e nella paralisi progressiva e nella meningo-encefalo-mielite gommosa, si deve riconoscere che nelle lesioni sifilitiche mesodermiche ed ectodermiche del sistema nervoso, la presenza dello spirochete, se non è indifferente, certamente non è necessaria; e che le lesioni anatomiche dell'uno e dell'altro gruppo di malattia possono svolgersi indipendentemente dalla presenza di esso.

A spiegare l'evenienza di casi di paralisi progressiva con reperto negativo interviene Ehrlich (38), il quale comincia con l'ammettere che, in detta malattia, possa verificarsi, nei confronti dello spirochete, quanto suole accadere nella tri

panosomiasi animale, nei confronti del proprio parassita: un cavallo affetto da tripanosomiasi mostra numerose riacutizzazioni febbrili della malattia, separati da altrettanti periodi di remissione. La ragione di questo avvicendamento è, secondo Ehrlich, semplice: dei tripanosomi circolanti nel sangue, una parte muore in seguito al trattamento terapeutico con formazione di anticorpi che accumulati in quantità sufficiente, distruggono la maggior parte dei tripanosomi, determinando così la caduta della febbre e cioè la crisi tripanolitica. Però alcuni tripanosomi sfuggono alla distruzione; ma non possono riprodursi per la presenza degli anticorpi; però a poco a poco si adattano al nuovo ambiente e poi proliferano: si determina un secondo attacco il quale finisce appena si accumula un nuovo anticorpo. Nell'animale allora vi sarebbero due anticorpi differenti, di cui il secondo protegge l'organismo fino a che i tripanosomi sopravvissuti non siano divenuti resistenti anche contro di esso; allora seguirebbe un terzo attacco con la formazione di un terzo anticorpo e così via.

Secondo Ehrlich i spirocheti presenti nel cervello quando abbiamo raggiunto una certa maturità di sviluppo, determinerebbero la formazione di un anticorpo che li distrugge, in grande quantità, determinando una remissione della malattia. Un nuovo accesso ed una nuova ripresa si potrebbe avere quando i spirocheti sopravvissuti, adattandosi al nuovo ambiente e fattisi resistenti all'anticorpo, proliferino di bel nuovo. I casi di paralisi progressiva con reperto negativo, secondo l'autore, potrebbero essere spiegati con l'ipotesi che la ricerca sia intervenuta in un intervallo spirillolitico della malattia.

Con codesti argomenti desunti da analogie, l'eminente autore, tenta di spiegare un fatto in via di ipotesi, ma non può pretendere di dimostrarlo; poichè, per quanto ci si voglia ispirare a larghezza di interpretazione le analogie fra la tripanosomiasi animale e la spirillosi della demenza paralitica, non sono così strette da rispondere esaurientemente alle obbiezioni che potrebbero sorgere, quando si considera che il decorso della paralisi progressiva non ha il carattere spiccato di intermittenza, quale si ha nella tripanosomiasi, sotto l'influenza dell'azione terapeutica. Allo stato delle nostre conoscenze credo perciò più opportuno fissare i dati e cercare di spiegarli, rifuggendo da interpretazioni analogiche; questi dati ci dicono che la presenza dello *spirochete* nella paralisi progressiva non è necessaria perchè la lesione anatomica del sistema nervoso si metta in essere; e poichè questa non è alla diretta dipendenza del parassita che ne è la causa specifica, deve ritenersi, con ogni probabilità, che la sua origine più diretta possa essere di indole tossica prevalente. Considerando infine che le lesioni istopatologiche sifilitiche del sistema nervoso sono di doppia natura mesodermica ed ectodermica e che tanto nell'una che nella altra la presenza dello spirochete è contingente, deve inferirsene che duplice debba essere la causa dei processi sifilitici e cioè: *tossica e spirillare.*

Sulla origine spirillare della paralisi progressiva più non si discute; ma che la paralisi progressiva possa avere anche una base tossica fu ammesso già dal Kraepelin, il quale concepiva e concepisce tuttora la paralisi come espressione morbosa di alterazioni del ricambio, e questo significato egli dà alla « meta-sifilide » del sistema nervoso. Secondo questo autore, tale alterazione pro-

duce il veleno nel quale si deve riconoscere la causa prossima delle alterazioni para-sifilitiche, la quale porterebbe a sua volta, alla trasformazione del comportamento della infezione sifilitica, producendo dei corpi di altra natura.

Kraepelin riconosce che alla scienza oggi sfugge l'essenza di questo nesso fra sifilide e malattia del ricambio; ma egli sostiene che se è nelle eventualità cliniche che una sifilide della tiroide possa dar luogo al mixoedema; non è fuor di luogo pensare che anche malattie sifilitiche di altre glandole possano mettere in essere una alterazione chimica nel ricambio, tale, da indurre alterazioni anatomiche sul midollo e sul cervello di quelle che corrono sotto la denominazione di meta-luetiche.

Non è nuovo il fatto, specie in ordine agli elementi patogenetici tossici, che una medesima intossicazione possa dar luogo a forme cliniche differenti e con varia localizzazione. A prova di ciò basta meditare sulla distanza clinica ed anatomo-patologica che divide il *delirium tremens* dalla *psicosi di Korsakoff*, pur essendo entrambe espressioni di una unica intossicazione. Messa però su quest'ordine di principii la patogenesi dei processi morbosi luetici *mesodermici* ed *ectodermici dei centri nervosi*, non è a meravigliare se il campo patogenetico si allarghi e tenda a perdere i proprii confini; gli è perciò che vediamo ora esaltata l'influenza della predisposizione organica (Schaffer), ora la insufficiente resistenza organica (Edinger), ora le anomalie morfologiche cellulari (Flechsig), ora l'eredità (Näcke, Raymond), ora il clima, gli strapazzi, ecc., a spiegare perchè questa malattia si sviluppi solo in un limitato numero di soggetti sifilitici e ne risparmi molti altri. La patogenesi tossica però fu patrocinata soltanto per le malattie meta-luetiche dei centri nervosi, e cioè per le forme prevalentemente ectodermiche inguaribili; per le mesodermiche guaribili, si credette sempre essere prevalente nella patogenesi l'elemento infettivo, spirillare. Ma oggi che siamo costretti a riconoscere manifestazioni tossiche anche alcune delle sifilidi mesodermiche dei centri nervosi, le quali sono differenziate dalle prime per le manifestazioni cliniche e anatomiche, per il decorso, per gli esiti, per le reazioni di fronte al trattamento terapico, non si può non abbandonare le formule generiche ed orientarsi verso ipotesi deduttive più specifiche. Non si può oggi non ritenere che queste molteplici differenziazioni siano attributi che stanno a definire due ordini differenti di malattie tossiche in relazione, molto probabilmente, con generi differenti di infezioni spirillari.

È già noto che la *spirochete* scoperta da Schaudin sia costituita da filamento sottile a spire regolari e ravvicinate, poco intensamente colorabili con la soluzione di Giemsa; laddove si riscontrano nei prelevamenti fatti da manifestazioni secondarie della sifilide, altri spirocheti più comuni che sono costituiti da filamenti più grossolani con giri più irregolari colorabili più intensamente; questi sono più risplendenti della spirochete di Schaudin ed hanno altresì movimento non uniforme ed a direzione varia.

Si sa pure che la lunghezza della spirochete pallida è spesso varia, fra individuo ed individuo, tanto che da un minimo di 5 o 7 μ. alcune volte raggiunge un massimo di oltre 25 μ.

Gli è perciò che, pur tenendo conto dei caratteri morfologici differenziali sopra accennati, si tende a distinguere *le forme lunghe da quelle di media lunghezza e queste dalla forme lunghe.*

Ma, oltre a queste forme differenti tra loro soltanto per la lunghezza ed aventi tutti i caratteri fondamentali della spirochete di Schaudin, molti AA. hanno interpretato come spirocheti della sifilide alcune altre forme spirillari, che dal punto di vista morfologico non hanno nulla a che fare con la forma classica precedentemente descritta. Ad ogni modo oggi dai più autorevoli sifilografi si tende ad ammettere la pluralità della specie del parassita, come si può senz'altro ammettere il suo polimorfismo costituito dalle forme già descritte, e da forme che ancora non si conoscono ma che probabilmente debbano esistere in alcuni liquidi fisiologici, come ad es. in quelli capaci di trasmettere l'infezione, come ad es. lo sperma.

Da ciò risulta che il problema patogenetico della sifilide in genere, e della sifilide del sistema nervoso in ispecie, è un problema di biologia parassitaria. La sua soluzione ci sarà contesa fino a quando non sarà stata illustrata la biologia della molteplicitià delle specie spirillari, che insieme allo spirochete di Schaudin, si contendono l'etiologia della sifilide.

I risultati dell'inoculazione e i dati osservati nell'uomo, che avevano indotto numerosi clinici (Ehrlich, Morel, Fournier, Mott, Babinski, ecc.) ad ammettere l'esistenza di un virus sifilitico con speciale disposizione a determinare la paralisi progressiva diverso da quello che produce le lesioni comuni, indussero recentemente Levaditi e A. Marie (39) a riaffermare l'ipotesi che la paralisi progressiva possa essere determinata da una varietà « neurotropa » di spirochete pallida, dotata di tendenza a localizzarsi nel sistema nervoso centrale. Invece le manifestazioni sifilitiche a carico della cute, delle mucose e di altri organi sarebbero dovute ad un'altra varietà, in contrapposizione alla precedente, denominata « dermotropa », varietà spirillari che essi affermano di avere individuate, per cui ne dànno le caratteristiche differenziali. Gli studi clinici ed i problemi anatomo-patologici mi inducono a pensare che in relazione a differenziazioni etiologiche si devono ammettere specie spirillari differenti anche nel genere « neurotropo », che con una unica etiologia, pur tenendo presenti gli argomenti del Sicard (40) non si riesce a comporre le discussioni che suscitano le varietà cliniche ed anatomiche dei centri nervosi, nè a risolvere tutti i complessi problemi che, da lunghi anni, domandano di essere risolti nel capitolo della sifilide dei centri nervosi.

Il Sicard spiega le diverse modalità cliniche della sifilide, ammettendo che nella sifilide il germe che si è stabilito nella cute e nelle mucose viene, per così dire, sensibilizzato dai liquidi organici in modo da non essere più adatto a vivere in altri tessuti; e reciprocamente che il treponema localizzatosi nel sistema nervoso non sia adatto a vivere sulla cute e sulle mucose. Se la cura, inoltre, riesce efficace nelle forme nervose e cutanee, nelle emiplegie e paraplegie di origine sifilitica e non nella paralisi progressiva e nella tabe, ciò, secondo questo autore sarebbe dovuto al fatto che, nel primo caso essa agisce direttamente o indirettamente sul parassita; mentre nelle forme paralitiche e

tabetiche esso avrebbe acquistato carattere di resistenza tale da sottrarlo all'azione medicamentosa. L'autore naturalmente parte dalla premessa che tutte le lesioni anatomiche sifilitiche siano dovute alla presenza dello spirochete, che non appare dimostrato.

Ho detto più innanzi che la presenza dello spirochete nel cervello dei paralitici ed in altri processi mesodermici del sistema nervoso ha illuso molti nel ritenere che le lesioni anatomiche specifiche potessero essere provocate dall'azione diretta del parassita, e quindi oltre ad avere ammesso che coll'azione dello spirochete sul cervello, potessero essere spiegate le modalità cliniche dei quadri nosografici, si è pensato altresì che anche la terapia potesse essere orientata ad un unico scopo, quello di far perire lo spirochete presente negli organi, e dopo che Iahnel ebbe constatato che lo spirochete non poteva esser più dimostrato nei cervelli di paralitici morti per malattia intercorrente (polmonite, eresipela, ecc.), il che non è dimostrato in modo assoluto; si è creduto che la distruzione degli spirocheti fosse preferibilmente dovuta all'elevazione della temperatura con conseguente arresto dei processi degenerativi connessi alla presenza ed alla proliferazione degli spirocheti stessi, quindi si è continuato e si continua tuttora a propugnare e a dare incremento alla terapia alla Fischer ed alla Wagner. Ma pure apprezzando la nobiltà degli scopi che si tenta di raggiungere, non si può dividere questi entusiasmi, dappoichè non sono convinto e non ritengo ancora dimostrato che le lesioni anatomiche della sifilide siano dovute all'azione diretta del parassita. All'opposto sono indotto a riconoscere ad esse una natura tossica prevalente, che può essere aggravata dalla presenza del parassita, ma non si può interpretarle di natura esclusivamente spirillare. Il parassita è l'esponente della sifilide, ma non è tutta la sifilide del sistema nervoso e tanto meno è la *meta-lues*. Ciò dico in analogia all'aforisma di Guido Baccelli nei rapporti fra bacillo di Koch e tubercolosi: «il bacillo di Koch è l'esponente della tubercolosi, non è tutta la tubercolosi e tanto meno la tisi». Aforisma che vale per tutte le malattie spirillari oggi inglobate, per via di analogia, nel gran capitolo della sifilide. Purtroppo oggi fra le *sclerosi ulcerose coitali di origine spirillare* non si è al caso di selezionare quali siano quelle affini, nelle loro manifestazioni cliniche ed anatomiche, allo spirochete di Schaudin e quali no. Non si può oggi fugare il sospetto che ulceri spirillari possano esservi qualificate sifilitiche ma che in realtà non siano tali, sospetto che sorge logico dal fatto che, da tali ulceri, noi sovente raccogliamo spirilli che, pur avendo analogie con lo spirochete, non possono con esso identificarsi.

Ma se ancora insoluto ci si rivela il problema della sifilide nervosa alla luce della clinica e dell'anatomia patologica, non posso dissimulare la speranza e la fiducia che alla biologia parassitaria compete risolvere tutta la serie degli oscuri problemi della sifilide del sistema nervoso.

Lo studio del problema biologico ne darà ragione delle *sifilidi mesodermiche e di quelle ectodermiche del sistema nervoso,* di quelle acquisite e di quelle ereditarie, di quelle guaribili, e di quelle inguaribili, ci dirà altresì se la cura specifica che da secoli domina la terapia delle sifilidi mesodermiche

sia per essere un veleno per il parassita o non piuttosto un controveleno che combatte le intossicazioni spirillari; ci darà inoltre ragione della inguaribilità di alcune forme di sifilide e della guaribilità di alcune altre. Poichè non vi è medico che non conosca sifilitici i quali raggiunsero la tarda vecchiaia senza essere tormentati da manifestazioni morbose di alcun genere, e sifilitici che si spensero rapidamente per la malignità e la precocità delle manifestazioni.

Questo studio ci darà una guida più sicura nella terapia preventiva della lues, chè a nessun medico oculato possono essere sfuggiti i danni che noi inconsapevolmente, dominati da false premesse, possiamo indurre nel sistema nervoso dei pazienti, mercè intossicazioni metalliche non richieste, ci dirà quali delle *ulceri sclerotiche coitali di origine spirillare* debbano riconoscersi sifilitiche e quali no. Poichè in me è ferma la convinzione doversi considerare i casi guariti di sifilide appartenenti a contagi spirillari diversi per natura dal genere spirochete di Schaudin, ritenuto l'agente specifico. Sarà la biologia parassitaria che potrà illustrarci la *eredo-lues* e ci scioglierà gli enigmi delle forme miste — *mesodermiche* ed *ectodermiche* — a spiegare le quali oggi si accenna alla possibilità di una simbiosi spirillare nel medesimo ambiente, ci illuminerà sulla possibile coesistenza di lesioni tossiche spirillari di diversa natura, ci dirà altresì il perchè di alcune forme luetiche del sistema nervoso, le quali sono più sensibili ai preparati arsenicali, di altre più sensibili a quelli mercuriali, di altre a quelli iodici; ci dovrà dare ragione altresì della legge di Colles, di cui oggi abbiamo una conoscenza troppo generica, ecc. In quest'ordine di dottrine non può dominare un gretto esclusivismo; un gran compito in questo campo è ancora affidato alla clinica ed alla anatomia patologica, ma molto probabilmente la parola conclusiva e definitiva sarà data dalla biologia parassitaria.

LETTERATURA.

1. ROEMHELD. *Ueber den Korsakow'schen symptomencomplex bei Hirnlues.* Archiv. f. Psych. und Nerven, Bd. 41, h. 2.
2. F. GIANNULI. *Tumore del centro ovale del lobo prefrontale destro.* Rivista di Patologia nervosa e mentale, 1916. Firenze, Tipogr. Galileiana.
3. V. BEDUSCHI. *La sindrome d'amnesia post-apoplettica.* « Il Cervello », marzo-aprile 1922, Napoli.
4. PFEIFER. *Psychische Störungen bei Hirntumoren.* Arch. f. Psych., Bd. XLVII, s. 558.
5. PITRES e MABILLE. *Sur un cas d'amnèsie de fixation post-apoplectique, etc.* Revue de Médécine, 1913.
6. L. BIANCHI. *La meccanica del cervello.* Atti del I Congresso della Società di Neurologia, Napoli, 1908. Torino, Fratelli Bocca, 1920.
7. NISSL. *Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung.* Histol. und histopatolog. Arbeiten, I Bd.
8. ALZHEIMER. *Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse-Histolog. und histopatol.* Arbeiten über Grosshirnrinde herausgegeben von Nissl. Erst. Band, Jena, 1904.
9. BABINSKI-NAGEOTTE. (Nouv. Icon., XVI).
10. REICARDT. *Die Heilkunde.* Z. f., XXVIII; Z. f. d. g., N. III, M. f. P. XXIV.
11. HEUBNER. *Die luetische Erkrankung der Hirn Arterien.* Leipzig, 1874.
12. MARCHAND. *Real Encyclopädie der ges. Heilkunde.* II ediz., vol. I, 1885, p. 708.
13. RUMPF. *Die syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems.* Wiesbaden, 1887.

14. Fr. Pick. *Zur Kenntniss der cerebrospinalen Syphilis.* Zeitschr. für Heilkunde, volume XIII; fasc. 4 e 5.
15. Cerletti. *Nuovi dati sulla patologia dei vasi sanguigni dei centri nervosi, ecc.* Rivista Sperim. di Freniatria, vol. XXXVII, fasc. 3-4, 1911.
16. F. Giannuli. *La sclerosi cerebrale di Strümpell.* Rivista Sperim. di Freniatria, volume XLIV, fasc. 1-2, Reggio Emilia, 1920.
 Id. *Ueber die Pathogenese der diffusen Hirnsklerosen (Strümpellsche Krankheit).* Zeits. für Nervenk., B. 4, H. 6. Leipzig, 1921.
17. Spielmeyer. *Zur Frage vom Wesen der paralitischen Hirnerkrankung.* Zeitsch. f. die gesammte Neurol., Bd. I, 1910.
 Id. *Paralyse Tabes Schlafkrankheit.* Ergebnisse der Neurologie und Psych. red. Vogt u. Bing. Fischer. Jena, 1911.
18. F. Giannuli. *Contributo allo studio della paralisi progressiva infanto-juvenile (con allucinazioni igriche).* Riv. Sperim. di Freniatria, XXV, fasc. 3-4, 1889.
19. Straeussler. *Zur Lehre von der miliaren disseminierten Form der Hirnlues un ihrer Kombination mit der progressiven Paralyse.* Monat. für Psych. u. Neur., Bd. 19.
 Id. *Ueber zwei weitere Fälle von Kombination cerebraler gummöser Lues mit progressiver Paralyse, etc.* Monat. f. Psych. u. Neurol., Bd. 27, 1910.
20. Nonne. *Der heutige Standpunkt der Lues-Paralyse frage.* Deuts. Zeits. für Nervenh., 49 B., 1913.
21. Kaplau. Deutsche med. Woch., 1913, n. 21.
22. D. Pisani. *La reazione del mastice sul Liquor.* Il Policlinico, Sez. Med., anno XXX, vol. XXX-M, fasc. 3, 1923.
23. A. Ferraro. *Sulla reazione del benzoino colloidale sul liquido cefalo-rachidiano.* Il Policlinico, Sez. Med., anno XXX, vol. XXX-M, fasc. 3, 1923.
24. Strasmann. Beitr. z. path. Anat., 10; Z. p. Ner., Bd. 40.
25. Beitzke. Rev. Neurol., 1908.
26. Marinesco e Minea. *Association de méningite syphilitique et de paralysie générale; présence de treponema dans les méninges.* Réunion biolog. de Bucarest, séance du 6 mars 1913; Comptes rendues de la Soc. de Biol., tom. 74, p. 709.
 Id. *Présence du treponema pallidum dans un cas de méningite syphilitique associée à la paralysie générale et dans la paralysie générale.* Bull. de l'Académie de médecine, p. 235, 1913.
27. Lewy. Citato da Nonne a pag. 414 del suo lavoro: *Der heitige standpunkt der Lues-Paralisefrage,* 1913.
28. Versé. *Über Phlebitis syphilitica cerebrospinalis.* Ziglers Beitr. z. path. Anatom. und zur allg. Pathologie, 1913.
29. Sioli. *Über Spirochät bei End. Syphil. des Gehirne.* Arch. f. Psych., B. 66, 1922.
30. Noguchi. *Studien über den Nachweise der Spirocheta pallida, etc.* Münchener mediz. Wochenschrift, S. 737, 1913.
31. Levaditi, Marie A., Bankowski L. *Présence du Treponema pallidum dans le cerveau des paralitiques généraux.* Comptes-rendus de la Société de Biologie, séance du 19 avril 1913, tom. 74, pag. 794.
32. Förster-Tomasczewski. *Nachweis von lebenden Spirochäten im Gehirm von Paralytikern.* Deuts. mediz. Wochenschr., S. 1237, 1913.
33. Sioli. *Die Spirochaete pallida bei der progressive Paralyse.* Arch. f. Psych., 60, 1919.
34. Coppola. *Ricerche sullo spirochete della Paralisi progressiva.* Rivista di Patol. nerv. e mentale, vol. XXVII, 7, 1, 4, 1922.
35. Pulcher. Cit. dal Coppola nel lavoro già su indicato.
36. Valente. *Spirochete e Paralisi progressiva.* Rivista di Patol. Nerv. e Ment., vol. XXIII, pag. 403-407.
37. Iahnel. *Die Spirochaeten im Zentr. bei der Paralyse.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., 73, 1921.
38. Ehrlich. *Demonstration eines Präparates mit Spirochäten im Gehirm eines Falles von Paralysis progress.* Aerztlicher Verein in Frankfurt a. M. Sitzung von 10 Februar 1913; M. Mediz. Woch., s. 443, 1913.
39. C. Levaditi e A. Marie. *Étude sur le tréponema de la paralysie générale.* Annales de l'Institut Pasteur, nov. 1904.
40. I. A. Sicard. *Unité du virus Syphilitique.* Presse Médicale, n. 52, pag. 513, 1920.

II.

Contributo allo studio dei tumori extramidollari subaracnoidali aderenti alle radici nervose spinali (Meningiomi di Cushing).

Dott. Alessio Nazari, medico primario e prosettore dell'Ospedale di S. Spirito, docente di anatomia patologica nella R. Università di Roma.

Caso I: — C. D., di anni 65, ammogliato, impiegato, entrò nel mio riparto dell'Ospedale di S. Spirito il giorno 3 ottobre 1909 in condizioni gravi, con sintomi di restringimento uretrale e di infezione delle vie urinarie, per i quali fu operato d'urgenza di divulsione. Le condizioni dell'infermo andarono sempre peggiorando fino alla morte, che avvenne il giorno 10 ottobre, dopo soli sette giorni di degenza.

Dalle poche notizie, che fu possibile raccogliere da un fratello dell'infermo, risultò che questi soffriva da circa otto anni di una malattia nervosa cronica, caratterizzata da fieri dolori dorsali e viscerali e da stitichezza ostinata, che gli rendeva necessario l'uso continuo di purganti.

L'intensità dei dolori era tale da costringere l'infermo ad alzarsi anche durante la notte per aggrapparsi colle mani alla sommità dell'uscio della sua camera, traendo sollievo dall'estensione forzata della colonna vertebrale. Ai dolori si aggiunse col tempo una debolezza progressiva degli arti inferiori. L'aggravarsi di questi sintomi indusse l'infermo a consultare un neuropatologo, che fece diagnosi di polineurite, e prescrisse applicazioni elettriche e cure medicamentose (nitrato d'argento, fosfuro di zinco) dalle quali l'infermo non trasse alcun giovamento. Negli ultimi tempi stava quasi sempre seduto sul letto producendosi piaghe da decubito. I disturbi urinari lo avevano costretto a ricorrere quasi in fin di vita all'Ospedale.

L'autopsia eseguita 24 ore dopo la morte ha dato il seguente reperto:

Aterosclerosi aortica di medio grado; arteriosclerosi periferica; sclerosi degli apici di ambedue i polmoni ed enfisema polmonare; restringimento uretrale operato di divulsione; cistite purulenta gangrenosa; pielonefrite suppurativa bilaterale.

Aperto colla tecnica ordinaria lo speco vertebrale e incisa dorsalmente in senso longitudinale la dura madre, il midollo spinale appare più sporgente nella porzione compresa tra le ultime radici dorsali e le prime lombari perchè sollevato da un tumore di figura allungata situato fra la superficie ventrale del midollo e la dura madre. Il tumore non è fisso, ma può compiere, a guisa di spola, brevi escursioni in senso frontale e caudale fra la superficie ventrale del midollo e la dura madre. Estratto il midollo colla dura dal canale midollare e incisa quest'ultima anche ventralmente in senso longitudinale si vede che il tumore così liberato aderisce al midollo per due sottili peduncoli (Vedi fig. 1), dei quali il superiore o cefalico, più spesso, appare costituito da un fascio di fibre dell'XI radice spinale anteriore destra, al quale si vede accollato un vaso venoso leggermente varicoso, e l'inferiore o caudale, più esile, è costituito soltanto dal fascio di fibre nervose, che si segue fino al forame di uscita dalla dura della stessa XI radice spinale anteriore.

Il peduncolo superiore, lungo centimetri 4, si inserisce a circa un centimetro dal polo superiore del tumore sulla faccia dorsale di questo verso il suo margine destro, e può essere seguito per trasparenza al disotto della capsula che circonda il tumore con decorso obliquo, sempre sulla stessa faccia dorsale fino al margine sinistro di questa, dal quale si distacca poi a circa 2 centimetri dal polo inferiore del tumore come peduncolo inferiore, lungo centimetri 2.5.

Da questo esame esterno si ha l'impressione che il tumore si sia sviluppato lungo il decorso intradurale e subaracnoidale di un fascio di fibre dell'XI radice spinale anteriore.

Il tumore, che ha una forma di fagiuolo molto allungata con ilo poco accentuato, ha un diametro longitudinale di centimetri 5,8, un diametro trasverso di centimetri 1,5-1,8 e circa 1 centimetro di spessore. Nella sua faccia ventrale il tumore si presenta liscio, di colorito grigio roseo con chiazze di colorito bluastro, come se in corrispondenza di queste contenesse sangue venoso; invece nella sua faccia dorsale appare irregolare con varie rilevatezze, alcune delle quali, d'aspetto cistico, contengono liquido sieroso, ed hanno una grandezza variabile fra quella di un chicco di miglio e quella di un chicco di canepa. Il polo inferiore del tumore è costituito da una cisti maggiore, della grandezza di un grosso cece, anch'essa con un contenuto sieroso ematico.

Il tumore pesa grammi 6.

La porzione del midollo spinale corrispondente all'XI radice dorsale anteriore e i peduncoli nervosi, ai quali aderiva il tumore, sono stati fissati in alcool assoluto. Il tumore è stato diviso con sezioni perpendicolari in quattro porzioni, che vennero, come i filamenti nervosi e il midollo, fissate in alcool, incluse in paraffina e sezionate in serie. Le sezioni furono colorate con ematossilina ed eosina, van Gieson per le fibre connettivali, Weigert per le fibre elastiche.

Il peduncolo superiore del tumore appare nelle sezioni microscopiche trasversali costituito dai seguenti organi, circondati e riuniti fra loro da scarso tessuto connettivo fibrillare lasco: da un primo fascio di fibre nervose dell'XI radice spinale anteriore di destra, d'aspetto completamente normale; da un secondo fascio di fibre nervose della stessa radice separato e distinto dal primo da un setto connettivale. I fascetti di fibre componenti questo secondo fascio invece di essere riuniti in un tronco unico appaiono come dissociati e disposti a guisa di semiluna, ad abbracciare gli altri organi costituenti il peduncolo cioè due vasi sanguigni, un'arteria e una vena intimamente unite fra loro.

In sezioni più prossimali al tumore anche il primo fascio di fibre nervose perde la sua individualità e la sua forma rotonda. I fascetti che lo costituiscono sono dissociati, e si uniscono a quelli del secondo fascio di fibre nervose abbracciando insieme in forma di semiluna i due vasi sanguigni, ma specialmente la vena. Infatti la parete arteriosa opposta a quella accollata alla vena non è circondata da fibre nervose ma soltanto dall'involucro connettivale esterno comune a tutti gli organi costituenti il peduncolo superiore del tumore (Vedi fig. 2).

Il peduncolo inferiore del tumore risulta costituito dagli stessi organi, però le dimensioni del vaso arterioso e del vaso venoso sono in questo molto minori che nel peduncolo superiore.

Nelle sezioni microscopiche seriali del midollo spinale, in corrispondenza dell'uscita dal midollo stesso delle fibre dell'XI radice anteriore di destra, lungo il decorso intradurale delle quali si è sviluppato il tumore, si vede nella sostanza grigia del corno anteriore dello stesso lato un grosso vaso arterioso, che in alcune sezioni più prossimali del midollo appare colpito dal taglio in senso perpendicolare, in altre più distali in senso longitudinale, il che dimostra come il suo decorso sia dapprima per breve tratto parallelo all'asse longitudinale del midollo, quindi perpendicolare a questo, seguendo in quest'ultimo tratto il decorso delle fibre radicolari anteriori, che accompagna per tutto il loro percorso intradurale, costituendo assieme con esse e colla vena corrispondente il peduncolo superiore del tumore (Vedi fig. 3). Questo vaso arterioso, che è un ramo dell'arteria solco-commessurale, proveniente a sua volta dall'arteria spinale anteriore, è evidentemente molto ipertrofico avendo nelle sue sezioni trasverse un calibro di 670 con pareti dello spessore di 80 e nelle sue sezioni longitudinali un calibro di 200 μ con pareti dello spessore di 50 μ, mentre i vasi corrispondenti del corno anteriore dell'altro lato sono soltanto arteriole precapillari. La sua ipertrofia è senza dubbio in rapporto collo sviluppo del tumore lungo la radice spinale, che accompagna in tutto il suo decorso intradurale, e della quale deve essere un ramo nutritizio. Nei vari trattati di Ana-

tomia consultati non ho trovata registrata l'esistenza di un tale ramo nutritizio delle radici anteriori messo in evidenza nel mio caso dall'ipertrofia.

L'esame microscopico delle sezioni seriali delle quattro porzioni nelle quali è stato diviso il tumore ne ha rivelato la varia struttura istologica.

Nella prima porzione, comprendente il polo superiore o cefalico del tumore e l'inserzione al tumore stesso del peduncolo superiore, la neoformazione è costituita, in corrispondenza del suo polo superiore, quasi totalmente da un ematoma centrale con parziale coagulazione del sangue stravasato, circondato da un sottile strato di tessuto connettivo ricco di cellule polimorfe d'aspetto sarcomatoso disposte in alcune parti in modo irregolare, in altre a guisa di manicotto attorno ai vasi sanguigni. Lo stroma connettivale è infiltrato di scarsi linfociti e di numerosi elementi mononucleati carichi di zolle e di granuli di emosiderina. Nello spessore di questo tessuto, che nelle sezioni più caudali va aumentando di spessore mentre diminuisce la zona centrale occupata dall'ematoma, si vede verso il margine dorsale della neoformazione l'ingresso dei vasi sanguigni e dei fasci nervosi, che costituivano il peduncolo superiore, e che si vedevano già ad occhio nudo decorrere sotto la capsula connettivale del tumore. Le pareti dei vasi arteriosi maggiori della neoformazione presentano una manifesta degenerazione ialina.

Nelle sezioni della porzione intermedia del tumore l'ematoma si assottiglia gradatamente fino a scomparire. Sotto la capsula connettivale sempre verso il margine dorsale della neoformazione si seguono gli elementi del peduncolo superiore. Fra questi e il focolaio emorragico e attorno a quest'ultimo da ogni lato si vedono numerosi vasi sanguigni dilatati così vicini fra loro da dare un aspetto angiomatoso.

Alcuni di questi vasi sono arteriosi con pareti spesse in degenerazione ialina, altri venosi senza pareti proprie quasi scavati nello spessore del tessuto neoformato, che ha la stessa struttura descritta nella porzione precedente. Nello stroma connettivale, più denso in vicinanza dei vasi, si riconoscono gli stessi elementi cellulari di tipo sarcomatoso, distribuiti generalmente con densità uniforme in modo irregolare; in taluni punti così stipati che i grossi nuclei ricchi di cromatina simulano l'aspetto di grossi elementi polinucleati. In altri punti è evidente la loro distribuzione a manicotto attorno ai vasi sanguigni o concentrica senza vaso sanguigno centrale a guisa di cipolle o perle. Si notano inoltre nel tessuto interstiziale elementi mononucleati carichi di emosiderina, numerosi linfociti, plasmacellule e fibroblasti.

Nelle sezioni della porzione del tumore corrispondente all'uscita del peduncolo inferiore prevale la struttura angiomatosa (Vedi fig. 4). Estese zone della parte centrale di queste sezioni sono costituite da ampie lacune vasali ripiene di sangue, di figura irregolare, divise fra loro da un sottile strato di tessuto connettivo e colle loro cavità attraversate da sepimenti incompleti onde risulta una struttura quasi cavernosa.

Si nota inoltre la presenza di alcuni focolai emorragici e di alcune zone di degenerazione ialina perivasale. Dal margine dorsale della neoformazione si vedono uscire: il fascio di fibre nervose, il vaso arterioso e il vaso venoso, che vanno a costituire il peduncolo inferiore.

Nelle sezioni dell'estremo inferiore del tumore continua la struttura angiomatosa, che in sezione ne occupa i due terzi, mentre il terzo rimanente è costituito dal solito tessuto d'aspetto sarcomatoso riccamente vascolarizzato con piccoli focolai emorragici perivasali e focolai connettivali fibrosi ialini.

Nelle sezioni più caudali, a fianco della struttura angiomatosa, s'inizia la formazione di una cisti, che va aumentando di volume fino a costituire da sola tutto il polo inferiore della neoformazione. Essa appare costituita da una sottile parete di tessuto connettivo fibroso compatto negli strati più interni, lasco alla periferia, avente uno spessore complessivo di 20 μ e un contenuto in parte sieroso, in parte di coaguli fibrino-cruorosi. Nello spessore della parete cistica decorrono numerosi vasi sanguigni, attorno ai quali si vedono alcuni elementi connettivali contenenti granuli di emosiderina.

Caso II. — F. D., di anni 55, contadino, ammogliato, entra nel mio riparto dell'Ospedale di Santo Spirito il giorno 3 aprile 1922. Nulla di notevole

nel gentilizio. Non bevitore, modico fumatore, nega lues e malattie veneree. All'età di 35 anni fu ricoverato per dieci mesi nel manicomio. Non ricorda altre malattie degne di nota. Nel 1920, all'età di 53 anni, cominciò ad avvertire un dolore localizzato nelle regioni lombari, specialmente a sinistra, che si accentuava nei movimenti del tronco e in maggior grado nella flessione di questo. Tale dolore era continuo, senza irradiazioni e senza altri disturbi. Una cura di fanghi procurò all'infermo un sensibile miglioramento. Nel febbraio del 1922 il dolore tornò ad essere più intenso, conservando la localizzazione già notata e rendendo sempre più penosi i movimenti del tronco.

Contemporaneamente si manifestò un senso di debolezza degli arti inferiori, particolarmente dalle ginocchia in giù, che è aumentato progressivamente rendendo gradatamente sempre più difficile la deambulazione. L'infermo si lamentava di parestesie con senso continuo di freddo negli arti inferiori. Assenza di disturbi a carico della vescica e del retto.

All'ingresso nell'Ospedale, il giorno 3 aprile, l'esame obbiettivo dava il seguente risultato: condizioni generali buone, cute normale, lingua leggermente patinosa. Nulla a carico dell'apparato glandolare linfatico. Temperatura normale. Polso e respiro normali. Torace regolare; polmoni normali; cuore nei limiti normali, primo tono alla punta leggermente impuro, secondo tono aortico rinforzato. Addome normale; fegato e milza nei limiti normali. Sistema nervoso: nulla a carico del capo, del tronco e degli arti superiori. Lieve ipotrofia della coscia e della gamba sinistra. I movimenti attivi nonostante la notevole diminuzione della forza muscolare degli arti inferiori sono tutti possibili. Gli arti inferiori non offrono resistenza anormale ai movimenti passivi.

L'infermo non può camminare se non sorretto, e presenta un'andatura paretico spastica.

Dalla linea ombelicale trasversa in basso, quindi dal territorio della prima radice lombare in giù, le sensazioni tattili, termiche e dolorifiche sono percepite dall'infermo con molta inesattezza. Le sensazioni di caldo e di freddo sono spesso confuse. Sensibilità profonda normale. Riflessi rotulei vivacissimi, più a sinistra che a destra, con clono della rotula. Achillei vivacissimi, clono del piede e Babinski bilaterale, più accentuato a sinistra. Oppenheim assente. Riflessi addominali e cremasterici presenti. Assenza di disturbi della funzione del retto e della vescica. Assenza di alterazioni apprezzabili a carico delle vertebre, le apofisi spinose delle quali non sono dolenti alla pressione nè alla percussione. È invece dolente alla pressione la doccia paravertebrale sinistra in corrispondenza delle ultime vertebre lombari. Radiografia della porzione dorsolombare della colonna vertebrale normale. L'analisi chimica e microscopica delle urine ha dato risultato normale. La puntura lombare, praticata il giorno 13 aprile ha dato esito a liquido cefalo-rachidiano sotto bassa pressione, xantocromico, che breve tempo dopo l'estrazione coagulava in massa. Il contenuto d'albumina nel liquor era del 3.20 ‰, positiva la reazione di Nonne; negativa la reazione di Wassermann, reperto citodiagnostico normale. Risultati identici diedero le punture lombari ripetute il 23 maggio e il 30 luglio.

Durante tutta la degenza l'infermo fu costantemente apiretico. Fino dai primi giorni cominciarono a manifestarsi segni di depressione psichica, con insonnia, stato d'agitazione e con idee deliranti di carattere melanconico e di persecuzione.

L'esame obbiettivo del sistema nervoso più volte ripetuto non fece rilevare altre differenze apprezzabili dal primo esame all'infuori di un progressivo aumento della paresi degli arti inferiori con diminuzione della vivacità dei riflessi e scomparsa del clono della rotula e del clono del piede. Dal 10 luglio l'infermo cominciò a soffrire di diarrea semplice ribelle ad ogni cura. Essendosi aggravato lo stato di agitazione e di delirio, il giorno 31 luglio l'infermo fu trasferito al riparto agitati, dove rimase fino alla morte che avvenne il 15 agosto 1922 con fenomeni di esaurimento progressivo.

La diagnosi clinica fu di tumore extramidollare comprimente il midollo in corrispondenza del suo primo segmento lombare. Ogni nostra proposta d'intervento chirurgico fu decisamente respinta dall'infermo e dalla famiglia di lui.

L'autopsia, limitata al solo midollo spinale diede il seguente risultato.

NAZARI: *Contributo allo studio dei tumori extramidollari subaracnoidali, etc.*

CASO I.

FIG. 1.

Fotografia della faccia ventrale del midollo spinale. Il tumore è stato tolto dalla sua sede sulla superficie ventrale del midollo, spostato verso destra quanto lo consentiva la lunghezza dei peduncoli e girato sulla sua faccia dorsale per dimostrare i rapporti coi peduncoli.

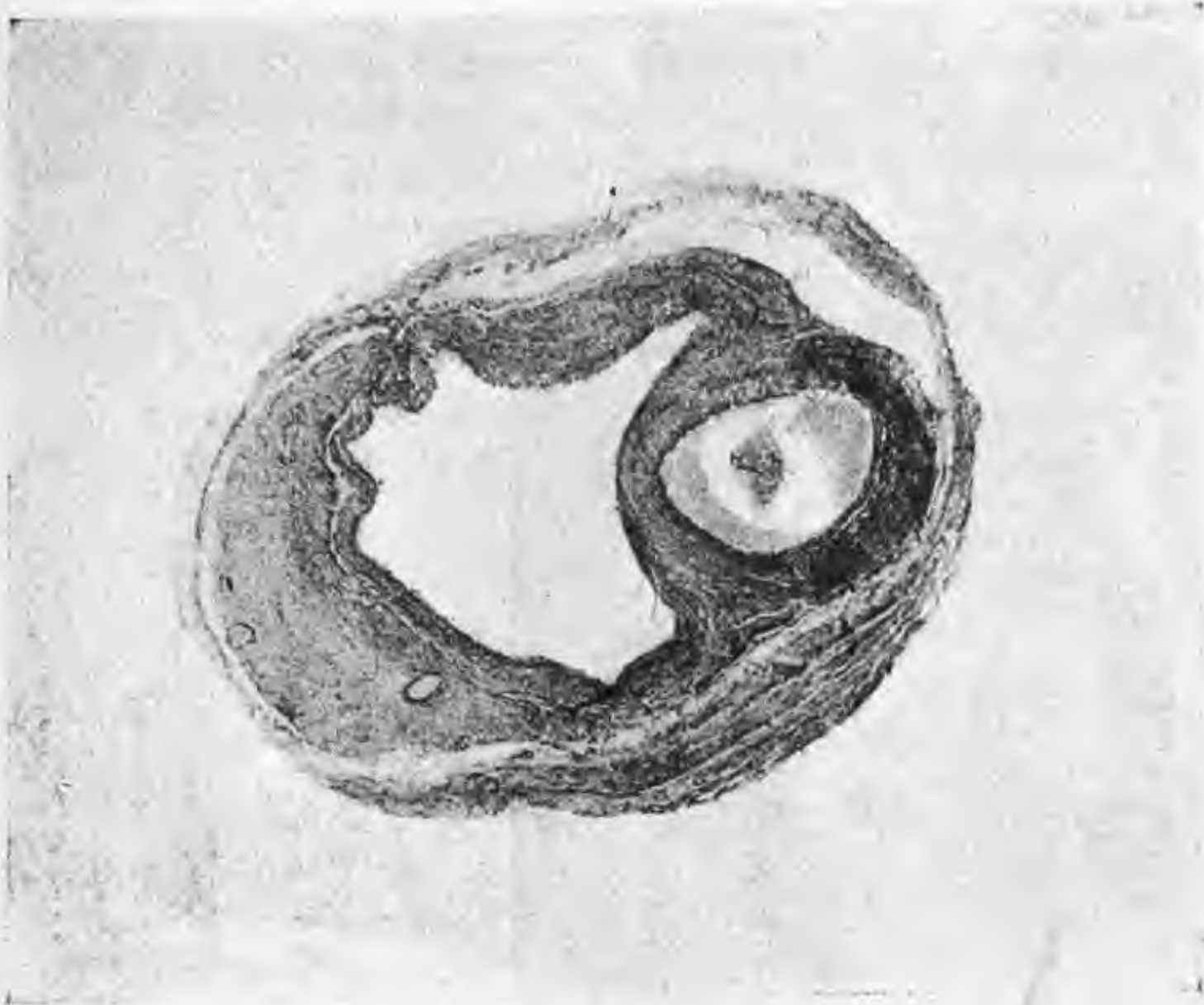



FIG. 2.

Sezione trasversa del peduncolo superiore del tumore, che mostra i rapporti fra l'arteria, la vena e i fasci di fibre radicolari che lo costituiscono (microfotografia).

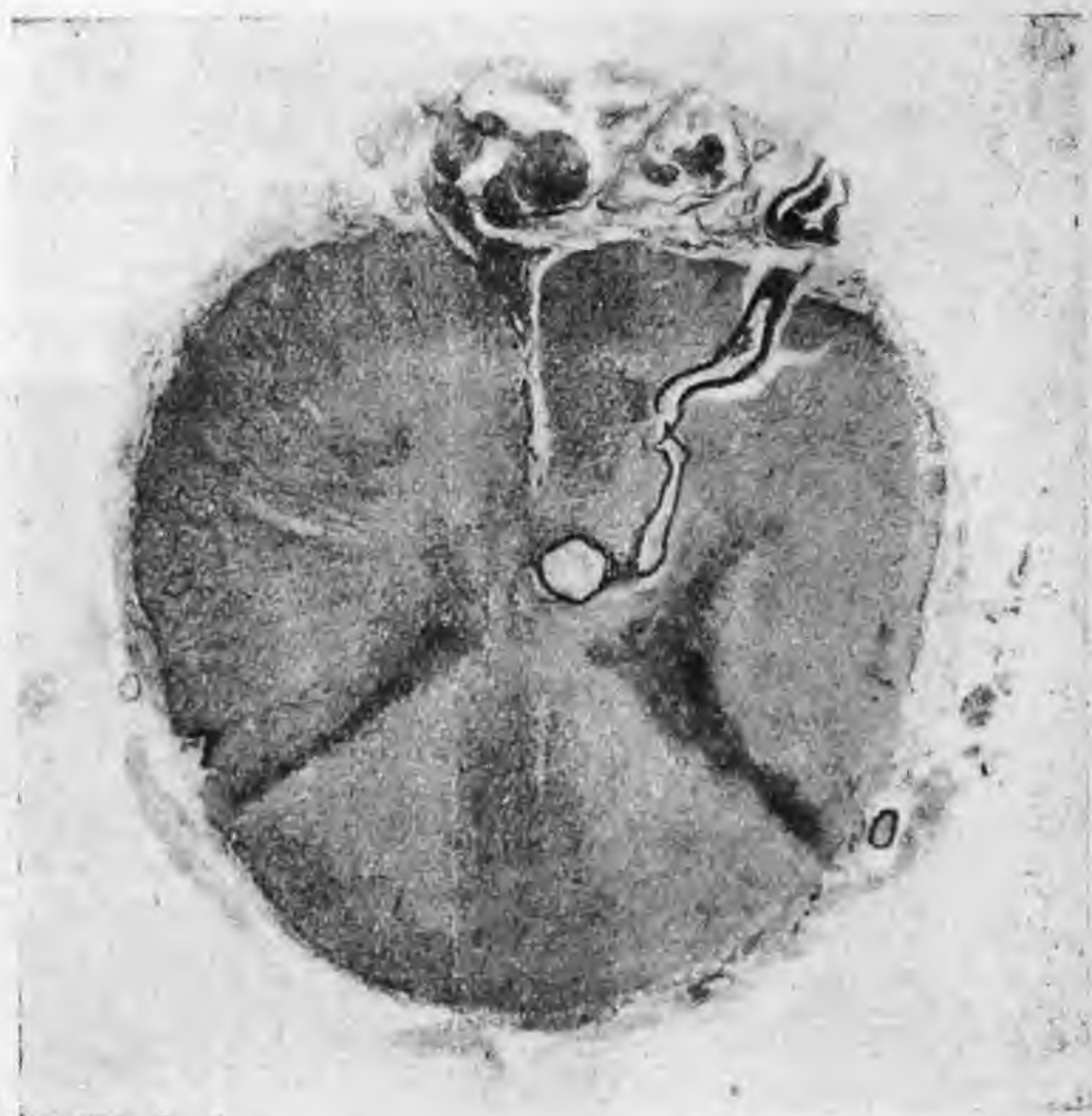



FIG. 3.

Sezione del midollo spinale a livello dell'XI radice dorsale, che dimostra l'origine e il decorso intramidollare del vaso arterioso, che uscendo dal midollo colle fibre radicolari anteriori, va a costituire il peduncolo superiore del tumore (microfotografia).

FIG. 4.

Sezione trasversa del tumore a livello del distacco da esso del peduncolo inferiore dove prevale la struttura angiomatosa (microfotografia).

NAZARI: *Contributo allo studio dei tumori extramidollari subaracnoidali, etc.*

CASO II.

FIG. 6.

Sezione del tumore nella quale si vedono gli ampi spazi vasali sanguigni e le lacune linfatiche (microfotografia).

FIG. 5.

Disegno della faccia dorsale del midollo spinale col tumore in posto

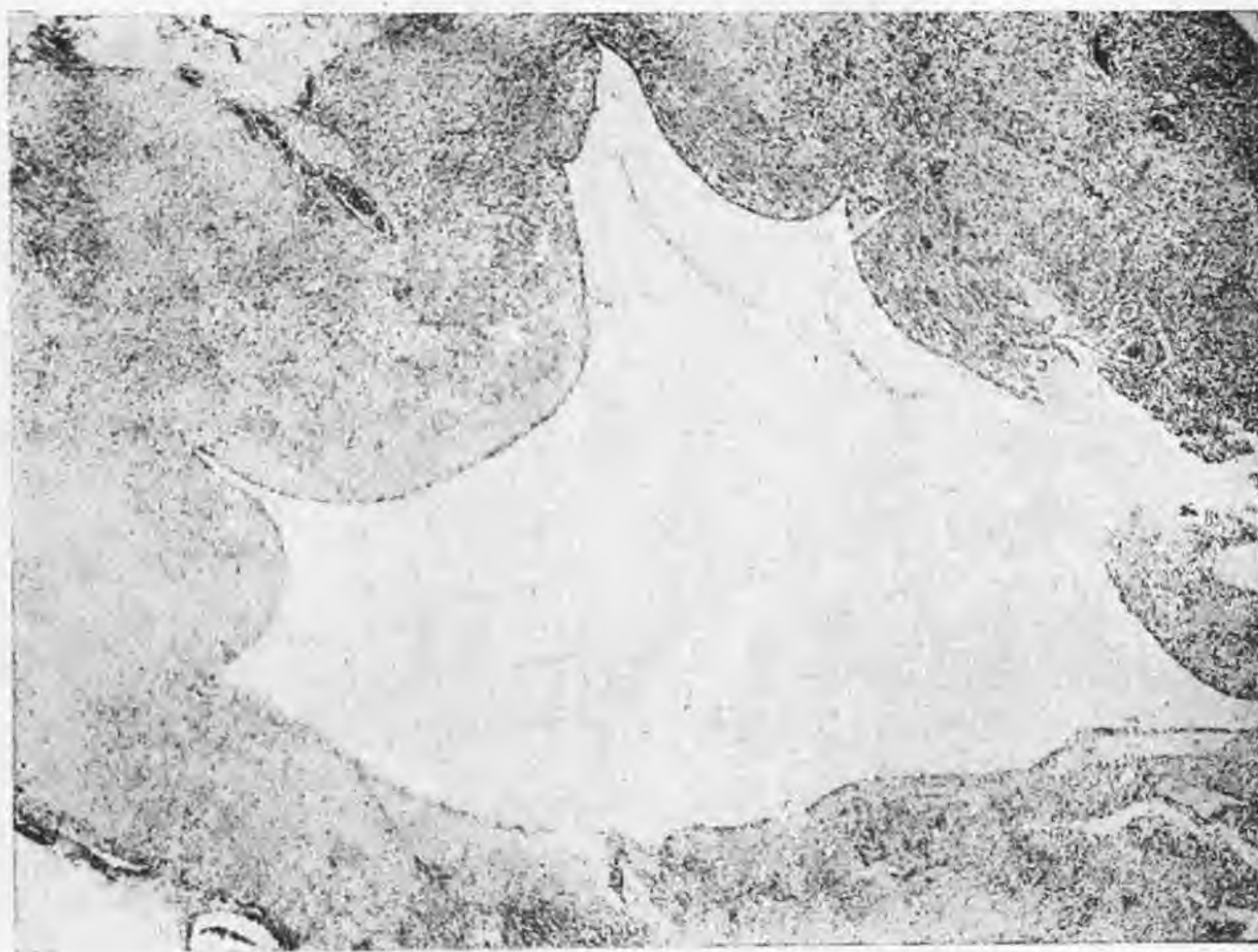



FIG. 7.

Sezione di una delle cavità cistiche linfatiche di figura irregolarmente poligonale coi lati convessi verso il lume e rivestiti d'endotelio (microfotografia).

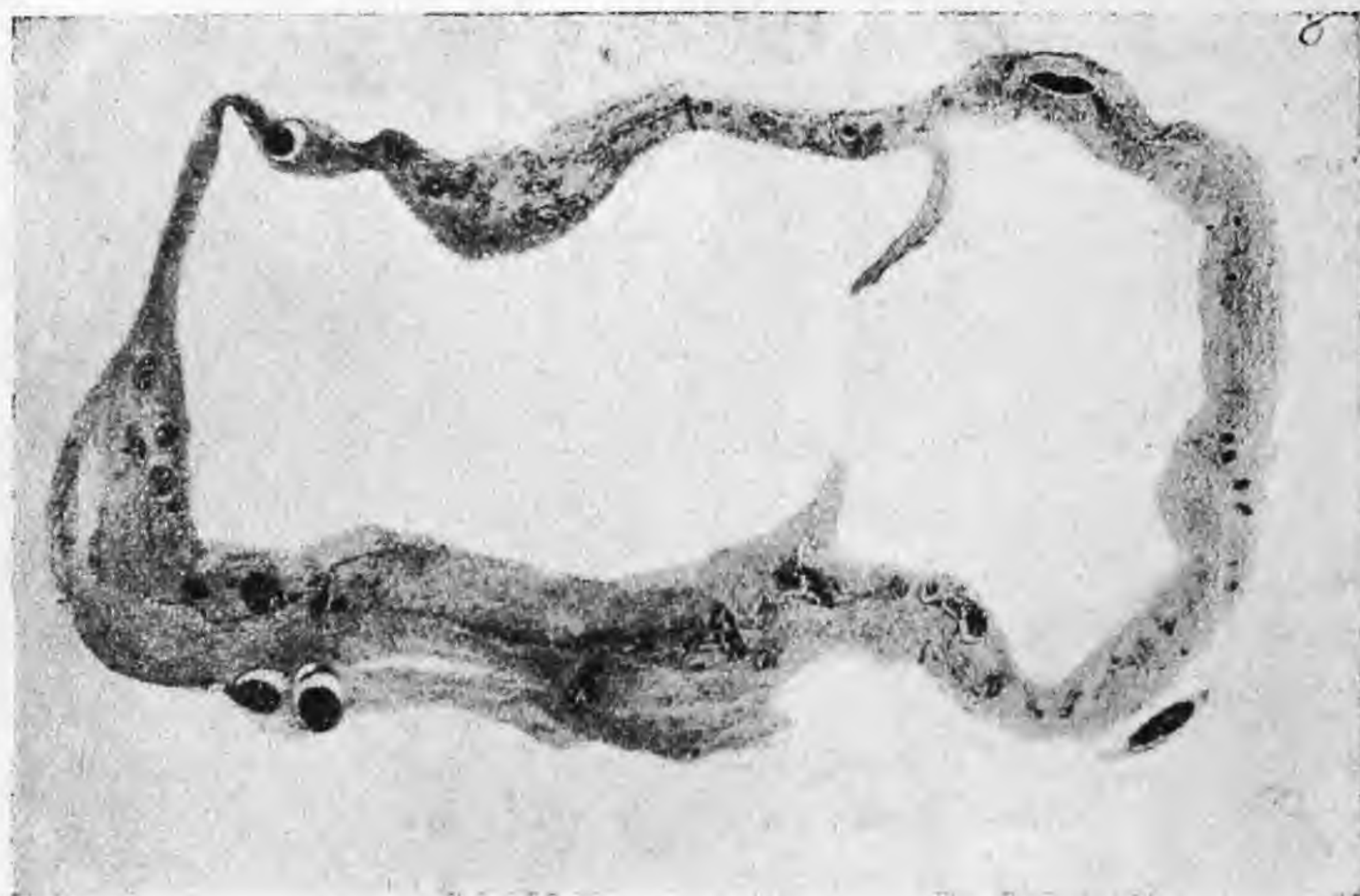



FIG. 8.

Sezione completa del polo inferiore cistico del tumore. Le pareti sottili sono ricche di grossi vasi sanguigni (microfotografia).

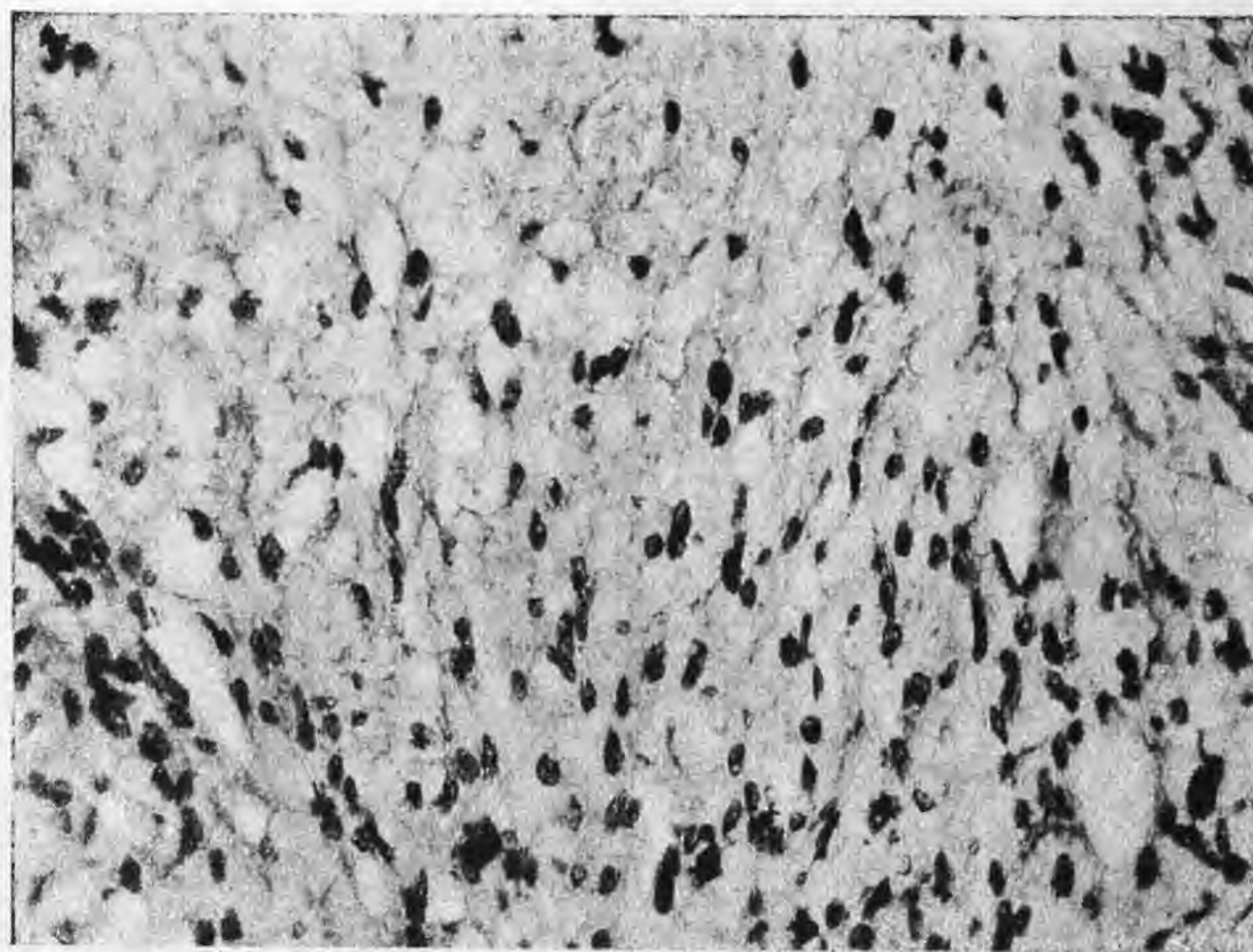



FIG. 9.

Struttura del tessuto proprio del tumore che è quella di un fibroma molle, a forte ingrandimento (microfotografia).

Aperto lo speco vertebrale e incisa dorsalmente in senso longitudinale la dura madre spinale si vede, in corrispondenza della fine della porzione dorsale e dell'inizio della porzione lombare del midollo, sul lato sinistro di questo fra la dura madre e il midollo stesso fare una sporgenza un tumore (Vedi fig. 5) di forma ovoide allungata coll'asse longitudinale maggiore disposto nel senso dell'asse longitudinale del midollo. Il tumore, che si presenta assottigliato ai due poli e specialmente al polo inferiore, il quale è distinto da un solco profondo dal resto del tumore, ha un diametro longitudinale di cm. 3,4, un diametro trasverso massimo ntlla sua medietà di cm. 1,5, e giunge col suo estremo inferiore o caudale a 4 centimetri dall'inizio del cono terminale del midollo. Il tumore comprime lateralmente da sinistra verso destra il midollo curvandone leggermente verso questo lato l'asse longitudinale, ed è parzialmente sovrapposto al midollo stesso in modo che il suo margine laterale destro oltrepassa verso destra il solco longitudinale mediano posteriore del midollo. I vasi venosi della pia madre spinale da 3 centimetri al disopra dell'estremo superiore o frontale del tumore fino al cono terminale del midollo appaiono notevolmente dilatati, tortuosi e ripieni di sangue, specialmente in corrispondenza del tumore.

Incisa longitudinalmente lungo il margine destro del tumore l'aracnoide che lo riveste e sollevando il tumore da destra verso sinistra si vede che esso non aderisce nemmeno al sottostante midollo, ma aderisce invece intimamente e unicamente verso la metà del suo asse longitudinale in corrispondenza del suo margine sinistro colla prima radice lombare posteriore sinistra nel punto d'ingresso di questa nel forame di emergenza dalla dura, ed è spostabile su di essa come su di un cardine. Mentre la superficie dorsale del tumore appariva quasi completamente liscia e uniformemente convessa, la superficie ventrale, ricca anch'essa di vasi venosi presenta un'ampia depressione longitudinale a guisa di solco poco profondo corrispondente al sottostante midollo compresso. A questa superficie ventrale del tumore aderiscono lascamente numerosi fasci delle fibre radicolari posteriori di sinistra, che vanno poi a costituire, al disotto del polo caudale del tumore, la seconda e la terza radice posteriore lombare. Il tumore non presenta connessioni vasali nè col midollo nè colle meningi, ma soltanto coi vasi del tessuto subaracnoidale in corrispondenza delle fibre radicolari della prima radice lombare posteriore. L'estremo caudale del tumore, distinto, come è stato detto, da un solco poco profondo dal rimanente del tumore, appare cistico.

Dividendo il tumore con sezioni perpendicolari al suo asse longitudinale in varie porzioni per lo studio istologico seriale, si nota che in ogni parte le superfici di sezione del tumore non sono omogenee e compatte, ma appaiono scavate da numerose cavità di forma irregolare e di grandezza molto variabile, che appaiono vuote. Sulle superfici delle sezioni praticate in corrispondenza del terzo caudale del tumore si vede una ricca punteggiatura vasale periferica disposta a corona.

Il tumore e le corrispondenti parti del midollo spinale furono fissate in formolo e in alcool, incluse in paraffina, sezionate in serie e colorate con varii metodi.

Lo studio istologico delle sezioni seriali ha dato il seguente risultato:

La superficie esterna del tumore è rivestita in tutta la sua estensione da un sottile strato di connettivo fibroso non molto compatto, povero di cellule, nello spessore del quale si vedono le sezioni ovoidali di spazi sanguigni rivestiti d'endotelio e ripieni di sangue, senza pareti proprie distinte dal connettivo che li contiene. In corrispondenza del polo superiore, immediatamente al disotto del rivestimento connettivale descritto, nello spessore del tessuto proprio del tumore, si vedono sezioni di spazi vasali sanguigni simili ma di maggiore ampiezza e di figura meno regolare, dai quali partono rami che vanno alle parti più centrali del tumore (Vedi fig. 6). In alcuni punti nel tessuto che circonda questi spazi sanguigni si vedono piccoli accumuli di macrofagi carichi di emosiderina. Come appariva già nelle sezioni macroscopiche del tumore, la struttura di questo non è compatta ma scavata da numerose cavità di varia grandezza, alcune irregolarmente poligonali coi lati convessi verso il lume e con gli angoli molto acuti (Vedi fig. 7), altre irregolarmente ovoidali. Queste cavità

nelle sezioni del polo superiore del tumore sono più piccole e distinte fra loro da sottili sepimenti connettivali. Più in basso verso la medietà del tumore sembrano fondersi in una cavità centrale più ampia, che conserva gli stessi caratteri, e che, occupando gran parte delle sezioni, dà a queste un aspetto cistico. Tuttavia la fusione è solo apparente, persistendo numerosi sepimenti sottili che attraversano la cavità centrale apparentemente unica, e che specialmente verso la periferia di questa sono così ravvicinati da risultarne un aspetto irregolarmente alveolare. Il polo inferiore del tumore è invece nettamente cistico, essendo costituito da un'unica cavità centrale divisa in due da un unico sepimento longitudinale e circondata da un sottile strato di tessuto proprio del tumore ricco di ampi vasi sanguigni (Vedi fig. 8). Tutte le cavità descritte, scavate nello spessore del tessuto costituente il tumore, non hanno pareti proprie, e la loro superficie interna è rivestita da un unico strato di elementi cellulari con nuclei ovoidi poco allungati, simili ad endoteli. Il loro lume è completamente vuoto oppure contiene aderenti ad alcuni tratti limitati della superficie interna piccole quantità di una sostanza finemente granulosa o reticolata colorata in rosa dall'eosina, scarsi elementi linfocitoidi, qualche rara emazia e qualche cellula endoteliale desquamata, come avviene nelle cavità linfatiche. Il tessuto proprio del tumore, che contiene nel suo spessore gli ampi spazi vasali sanguigni e le cavità linfatiche descritte, presenta dovunque un aspetto omogeneo, ed è costituito da un sottile reticolo d'aspetto alveolare, che si colora col metodo di van Gieson per il connettivo, e che risulta dalla fusione dei prolungamenti di cellule con scarso protoplasma e con nucleo ovoide più o meno allungato ricco di cromatina (Vedi fig. 9).

Nei preparati microscopici del midollo spinale non si sono riscontrate altre alterazioni all'infuori di quelle determinate dalla compressione esercitata dal tumore.

CONSIDERAZIONI.

Il primo tumore intradurale descritto, al quale erano dovute per la compressione del midollo la sindrome dolorosa e la paraparesi, è un tumore connettivale benigno, che per la sua complessa struttura istologica va definito come un emo-angioendotelioma cavernoso cistico. Originatosi dai vasi sanguigni e dal connettivo perivasale lungo il decorso subaracnoidale di un fascio di fibre dell'XI radice spinale anteriore destra, senza avere altri rapporti oltre quelli di vicinanza colle fibre nervose di questa, si è sviluppato fra la superficie ventrale del midollo e la dura madre mantenendosi libero nello spazio subaracnoidale nel quale poteva compiere, come ho detto, a guisa di spola, brevi escursioni in senso frontale e caudale per quanto gli era consentito dalla lunghezza, alquanto cresciuta per lo stiramento, del fascio di fibre nervose lungo il quale si è svolto. Più per la sua sede anatomica che per la sua struttura istologica il tumore rappresenta un reperto anatomo-patologico eccezionalmente raro. L'interesse del caso è accresciuto da un altro reperto collaterale, che è in rapporto collo sviluppo del tumore, e che mette in rilievo un particolare anatomico della circolazione arteriosa del midollo spinale non ancora descritto, cioè di un ramo dell'arteria solco-commissurale che dalla sostanza grigia del corno anteriore di destra accompagna le fibre dell'XI radice spinale fino alla loro uscita dalla dura. Questo ramo arterioso, messo in rilievo nel mio caso dall'ipertrofia determinata dallo sviluppo del tumore, deve essere un ramo nutritizio normale della radice spinale anteriore corrispondente. Mi sembra che questo reperto possa avere un significato generale anatomico e anche fisio-patologico per l'interpretazione delle alterazioni delle radici consecutive ai vari processi morbosi che si possono svolgere nelle corna anteriori della sostanza grigia

del midollo e in parte anche delle alterazioni che seguono alla sezione sperimentale delle radici anteriori.

Il secondo tumore descritto, che la sufficiente durata dell'osservazione clinica permise di diagnosticare esattamente *intra vitam*, è anch'esso un tumore connettivale benigno, che per la sua struttura istologica può essere definito come un emo-linfangiofibroma cistico, originatosi dai vasi e dal tessuto connettivo subaracnoidale in corrispondenza del punto di emergenza della dura della prima radice posteriore sinistra lombare, non avendo colle fibre nervose di questa che rapporti di vicinanza come il primo tumore. Le somiglianze fra i due tumori sono notevolissime. Entrambi hanno sede intradurale e subaracnoidale dell'XI radice dorsale anteriore, il secondo al punto di emergenza dalla dura spinale della 1ª radice lombare posteriore. La forma esterna, la consistenza, la parziale trasformazione cistica, l'aspetto macroscopico delle superfici di sezione sono eguali nei due tumori, che nella struttura istologica differiscono soltanto nella prevalenza dei vasi sanguigni o linfatici costituenti la neoformazione angiomatosa, nella qualità delle cisti, ematiche nel primo, linfatiche nel secondo e nella struttura istologica del tessuto proprio della neoformazione endoteliomatosa nel primo, fibromatosa nel secondo. È fuor di dubbio che entrambi i tumori appartengono alla stessa specie e precisamente a quel gruppo di tumori che Cushing ha recentemente chiamato meningiomi spinali, e dei quali dà la seguente descrizione riassuntiva: « I meningiomi spinali si trovano a differenti altezze del midollo, e, a giudicare dalla statistica dell'A. che comprende 12 casi, il maggior numero dei quali era medio-toracico, si trovano più spesso nelle parti superiori che nelle inferiori del midollo spinale. Sono lesioni bene conosciute e operate con successo fino dal 1888 quando Horsley e Gowers ne indicarono brillantemente la via. Quello che secondo l'A. non è generalmente riconosciuto è il fatto che essi prendono origine dall'aracnoide nel punto di emergenza di uno dei tronchi nervosi cosicchè il tumore si trova di solito a fianco del midollo, ed è incrostato dalle fibre nervose in questione. Questo spiega secondo l'Autore la caratteristica sintomatologia di questi casi e la frequente tendenza al tipo della paralisi spinale di Brown-Séquard ».

La sede anatomica del primo dei miei tumori sarebbe diversa dall'ordinaria, poichè invece di aderire in corrispondenza del punto di emergenza di una radice della dura, aderiva lungo il decorso subaracnoidale della radice stessa, e richiamo ancora l'attenzione sui particolari rapporti vasali fra il tumore e il midollo spinale. Riguardo all'origine dei due tumori descritti, io riterrei più conforme ai risultati dell'esame anatomico farli derivare anzichè dall'aracnoide, come vorrebbe Cushing, dai vasi sanguigni e linfatici e dal connettivo subaracnoidale che li contiene, connettivo e vasi che, se è discusso se appartengano anatomicamente alla pia, non appartengono certamente all'aracnoide.

BIBLIOGRAFIA.

Bruns. *Die Geschwülste des Nerven-Systems.* Berlin, 1908.
Oppenheim. *Lehrbuch der Nerven-Krankheiten.* 1908.
Gowers. *Diseases of the Nervous System.* 1899.
Harwey Cushing. *The Meningiomas (Dural endoteliomas).* Brain. 1922.

III.

R. Istituto di Clinica Medica dell'Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli

Insulina e sistema nervoso vegetativo.

Dott. D. Maselli, assistente.

Sull'Insulina esiste già una ricca bibliografia; tuttavia mancano ancora, ch'io sappia, ricerche sistematiche ed intraprese di proposito intorno all'azione che detta sostanza esplichi sul S. N. V. dell'uomo.

Le ricerche eseguite nella Clinica Medica di Roma sulla preparazione e sulle proprietà terapeutiche dell'Insulina mi hanno dato l'opportunità di studiare se, durante il trattamento cui venivano sottoposti i diabetici, l'Insulina, accanto all'azione sul ricambio dei carboidrati determinasse contemporaneamente modificazioni funzionali del S. N. V. ad essa riferibili e tali da essere rilevate con i metodi di indagine in uso.

Che il S. N. V., che alcune ghiandole endocrine, che sostanze ad azione vegetativotropa siano capaci d'influenzare in diverse guise il ricambio degli idrati di C, non vi è dubbio alcuno. Incerti invece e difficili a stabilirsi sono i possibili rapporti che tra sistema endocrino e S. N. V. intercorrono nel prodursi di queste azioni sul metabolismo degli zuccheri. Dubbio è se attraverso identici oppure differenti meccanismi, se per influenza su questo piuttosto che su quell'anello nella serie della utilizzazione degli idrati di C, che si stabilisca, nelle accennate circostanze, il successivo perturbamento del ricambio.

Per restare nei limiti di quello che più da vicino ci riguarda ricorderemo come il dibattito intorno ai legami funzionali tra il S. N. V. e l'ormone pancreatico che, se pure non isolato, veniva tuttavia legittimamente supposto attraverso numerose osservazioni e studi sul diabete pancreatico umano e sperimentale, rimane aperto tra le più opposte opinioni.

Il comportamento del S. N. V. nei cani, cui era stata praticata l'asportazione completa del pancreas, fu oggetto di studi da parte del Löwi, che trovò per primo, in una elevata percentuale di casi, come ripetute istillazioni di adrenalina nel sacco congiuntivale determinavano una midriasi non rilevabile in animali sani. Tale fenomeno, che è passato nella semeiologia del S. N. V. col nome dell'A., è ritenuto quale segno di uno stato di abnorme eccitabilità del simpatico ed in particolare di uno stato di eccitabilità aumentata delle fibre simpatiche che si distribuiscono al dilatatore pupillare. Per quest'azione dell'adrenalina sul dilatatore pupillare e perchè ancora l'adrenalina, somministrata al cane spancreato, aumenta la sua capacità glicosurica, così come nella vagotomia bilaterale, si è voluto dedurne da alcuni che l'ormone pancreatico debba esercitare nell'equilibrio endocrino-simpatico una funzione parallela,

negli effetti finali sul ricambio idrocarbonato, a quella del parasimpatico ed opposta al principale complesso antagonista simpatico-cromaffine. L'ormone pancreatico esplicherebbe normalmente questa azione opponendosi al tono del simpatico propriamente detto.

Vari AA. (tra cui in particolare Pende) hanno sollevato non poche e giuste critiche al valore dei citati elementi perchè possano esser ritenuti sufficienti e tali da permettere di concludere che nel pancreas esista un ormone ad azione simpatico-inibitrice.

Più recenti indagini hanno riferito il fenomeno del Löwi ad una anormale prevalenza delle fibre simpatiche eccitanti del dilatatore pupillare per diminuita eccitabilità delle fibre simpatiche inibenti: l'ormone pancreatico, presente in circolo, avrebbe influenza su queste fibre e vi spiegherebbe una abituale e continua azione tonica.

Inoltre, in completo contrasto con l'azione simpatico-inibitrice dell'ormone pancreatico è il supposto di non pochi altri che vogliono vedere in quella dell'ormone pancreatico un'azione eccitante sul sistema autonomo paragonabile a quella della colina. E non sono mancati ricercatori i quali hanno anzi sostenuto che l'azione parasimpaticotonica dell'ormone pancreatico sarebbe esercitata proprio dalla colina contenuta nel segreto interno del pancreas.

Ma, checchè ne sia dell'azione peculiare dell'ormone pancreatico sulle due grandi sezioni del S. N. V. un fatto risulterebbe sempre dalla soppressione del secreto interno del pancreas: una prevalenza di influssi simpatici, una prevalenza di tono da parte del sistema simpatico propriamente detto.

Dopo quanto ho succintamente riferito sugli incerti risultati che gli studi sul diabete pancreatico sperimentale hanno portato nella questione dei rapporti tra ormone pancreatico e S. N. V. torna a proposito ricordare ancora a quali conclusioni si sia pervenuti cogli esami dello stato funzionale del S. N. V. nell'uomo diabetico.

E da notare innanzi tutto, che anche con queste ricerche non si è giunti a conclusioni decisive.

Nella preparazione preliminare dei malati alle indagini di cui in seguito parlerò, ho potuto confermare quanto avevo già trovato in altri studi e con i quali avevo potuto mettere in evidenza che, indagando lo stato funzionale del S. N. V. dei diabetici, non solo non si ottengono dati per classificare i diabetici come dei vago oppure dei simpaticotonici, ma non si hanno nemmeno elementi sufficienti per decidere se il diabetico in esame possa essere ritenuto come appartenente a questo o a quell'altro gruppo di neurotonici. E ciò perchè i diabetici o non dànno risposta di sorta nè alle prove cliniche nè a quelle farmacodinamiche, o perchè presentano un misto di risposte simpatiche e parasimpatiche, o perchè infine possono rispondere con un solo effetto il quale di per sè è insufficiente a dirimere seriamente questioni del genere e può, per le circostanze in cui vien dato di riscontrarlo, essere attribuito ad altre cause che non sono affatto in relazione con la soppressa o insufficiente secrezione interna del pancreas (ricordiamo la talvolta netta suscettibilità all'adrenalina per azione di questa sulla Px in qualche diabetico con ipertensione arteriosa; la

poliuria spiccata postadrenalinica che anche io in un caso ho potuto osservare, ecc.).

Stando così le cose ed avendo forse nell'Insulina a nostra disposizione l'ormone pancreatico, era degno di interesse il ricercare se questa facesse risentire la sua azione anche sul S. N. V.

Nella relazione esposta dal Mac Leod all'ultimo congresso di fisiologia di Edimburgo, sono citate e ricordate le esperienze fatte sulle variazioni che si ottengono nel contenuto di zucchero nel sangue o le variazioni in genere del ricambio degli idrati di carbonio adoperando Insulina e Adrenalina, Insulina e Pituitrina. Per quanto riguarda la prima combinazione si è visto che l'Insulina protegge il glicogeno epatico ed impedisce l'azione glicogenolitica dell'adrenalina.

I rapporti di azione tra Insulina e Pituitrina sono stati invece del tutto imprevisti in quanto hanno dimostrato come l'Insulina, lungi dall'aver facilitata o almeno non ostacolata la sua azione dall'unione con la pituitrina, ha manifestato, per effetto di questa sostanza, o una stentata azione ipoglicemizzante o addirittura un risultato nullo sulla glicemia.

Sta di fatto che queste esperienze dimostrano come l'azione dell'adrenalina sia impedita dall'Insulina e come l'azione dell'Insulina sia influenzata e modificata in maniera evidente dalla Pituitrina. Cioè, in ultima analisi, assisteremmo in queste esperienze al fatto molto interessante di veder stabilite delle interferenze di azione tra l'Insulina ed alcuni ormoni che hanno d'altra parte a loro volta noti e abbastanza ben definiti legami funzionali con il S. N. V., nei quali si è voluto ricercare l'intimo meccanismo della loro azione finale.

Per lo scopo che mi ero prefisso e per cercare di essere il più completo possibile in questo studio ho intrapreso un triplice ordine di ricerche:

A) Esame del comportamento del S. N. V. dei diabetici durante l'azione ipoglicemizzante dell'Insulina.

Con questa serie di indagini si è avuto l'intento di saggiare se nei diabetici, per opera dell'Insulina, si svolgessero modificazioni funzionali del S. N. V. da essa *direttamente* dipendenti.

In tutte le ricerche eseguite mi son servito dell'Insulina preparata nella Clinica Medica di Roma (metodi Collip o Chabanier), dell'ormoinsulina Ravasini, dell'Insulina Americana.

Nei due o tre giorni precedenti al trattamento insulinico in ogni singolo malato, tenuto, per quanto era raggiungibile, in condizioni di esperimento simili, si è avuto cura di stabilire le modificazioni spontanee ed abituali del R. del P. della Px, della Pm; lo stato dei vari riflessi vegetativi (oculo-cardiaco. compressione del vago al collo, pilomotore, dermografismo); le variazioni del polso con la prova dell'ortostatismo: la presenza o assenza del fenomeno del Löwi. Si son potute così costruire delle curve delle variazioni spontanee sopratutto del P, della Px e della Pm il cui paragone con i dati ricavati in seguito alle iniezioni di Insulina è stato assai utile per definire quanto doveva e quanto non doveva essere attribuito a modificazioni dipendenti realmente dall'azione dell'Insulina. Uno studio preparatorio di questo genere mi è sembrato addirittura indispensabile.

La Px e la Pm sono state misurate con lo sfigmomanometro del Riva-Rocci: la Pm si è segnata al momento in cui i toni arteriosi ascoltati cambiavano improvvisamente di forza e di altezza.

Dopo l'iniezione d'Insulina (10-20 U. cliniche) le suddette prove sono state ripetute alcune volte ogni 1/2 ora nelle 4 ore successive, altre volte ogni 15' nella 1ª e nella 3ª ora dalla somministrazione di Insulina.

Due dei diabetici studiati si prestavano particolarmente a queste ricerche in quanto l'uno era un bradicardico con un P. a 58-62; l'altro presentava un riflesso oculo-cardiaco nettamente positivo (pause di 4-5 secondi, senso di ambascia grave, -10) ed una stipsi spastica che, non vinta da dosi elevate di purganti, cedette all'uso di Atropina.

In questa prima serie di osservazioni (5 diabetici di cui 1 già precedentemente sottoposto ad iniezioni di Insulina; complessivament 28 prove) si è potuto osservare in succinto che il comportamento del S. N. V. esaminato prima della iniezione di Insulina è rimasto immutato durante l'azione sul ricambio esplicata dall'Insulina.

La Px è discesa invece in quasi tutte le prove istituite al disotto della cifra notata avanti le iniezioni.

Solo in un malato fortemente ipoteso (80 Px e 55 Pm) l'Insulina per più volte non ha fatto variare in nessun modo questi dati.

Mai si è notato elevazione della Px.

L'abbassamento della Px non ha raggiunto in genere valori considerevoli: esso ha oscillato tra un minimo di 8 ed un massimo di 20 mm. Hg. La curva della discesa è stata abbastanza costante: raggiunta ingenere già nel 1° quarto d'ora o nella prima mezz'ora, quasi sempre bruscamente, la cifra massima di discesa, questa cifra è stata ritrovata in tutte le successive misurazioni; solo di rado si sono avuti dei rialzi della pressione, irregolari per il periodo di comparsa, ma quasi sempre precoci, fugaci e che hanno anche superato in qualche esperimento il valore della pressione esistente prima dell'iniezione di Insulina.

La Pm è rimasta immodificata di fronte alle variazioni della Px; ma nei gradi più notevoli di ipotensione massima anche la Pm si è abbassata proporzionalmente.

Non mi è sembrato di poter stabilire rapporti costanti tra valore della pressione iniziale e grado di abbassamento: gli ipertesi non hanno reagito con un abbassamento maggiore e proporzionale nei confronti con soggetti a pressione normale o bassa. Nè mi è stato possibile definire relazioni tra gli abbassamenti ottenuti della Px e dosi di Insulina iniettate; almeno per quanto riguarda le dosi terapeutiche usate. Lo stesso si dica in rapporto alle variazioni della glicemia provocata dall'Insulina e l'ipotensione ad essa successiva.

In complesso, dunque, da questa serie di esperienze è risultato un fatto costantemente negativo da un lato (mancata risposta del S. N. V. ai saggi su di esso portati), e dall'altro un fatto possiamo dire costantemente positivo: l'abbassamento della Px (1).

---

(1) SAMMARTINO. Archivi di Farmacologia e Sc. aff., 1923. — KLEMPERER. Cit. in «Pathologica», 1923.

B) Con un altro ordine di ricerche mi son proposto di esaminare se il S. N. V., il quale non aveva mostrato nella prima serie di indagini modificazioni da porre in diretta dipendenza con una azione diciamo pure di particolare tropismo dell'Insulina, avesse invece subìto modificazioni che si fossero potute rilevare con la esplorazione farmacodinamica di detto sistema.

A questo intento mi son servito delle abituali prove all'adrenalina (8/10 di mmgr.) all'atropina (1 mmgr.) alla pilocarpina (8/10 di Agr.) usate per via intramuscolare. L'azione di ciascuna sostanza è stata saggiata ogni 10'. Le prove sono state ripetute subito dopo (1/2-1 ora) l'iniezione di Insulina o nella 3ª ora.

Anche in questa serie di indagini i due diabetici prescelti erano in modo speciale indicati; il diabetico bradicardico presentò sotto l'azione dell'atropina una modificazione netta della bradicardia (da 58 a 70), pur non rispondendo in nessun modo alle altre prove. Nell'altro, con riflesso oculo-cardiaco positivo, si ebbe una inaspettata risposta alla pilocarpina in quanto questa ebbe effetto esclusivo e netto sul simpatico (ipertensione, aumento del numero delle pulsazioni, pallore, ecc.), mentre scarse furono le risposte abituali della pilo carpina (specie sulla secrezione sudorale e salivare). L'adrenalina ebbe effetto identico sul simpatico ma in modo meno evidente. Dette prove ripetute dopo l'iniezione di Insulina restarono quasi immodificate; persistettero cioè, sia nell'un caso che nell'altro, presso a poco le risposte ottenute prima dell'uso dell Insulina. Per quanto riguarda l'azione delle sostanze farmacodinamiche sulla pressione va notato come questa, abbassatasi in seguito all'iniezione di Insulina, fu elevata dall'Adrenalina e, nel caso ricordato, anche dalla pilocarpina, di tanto quanto queste sostanze l'avevano elevata anteriormente all'Insulina, tenuto conto, naturalmente, della differente cifra di partenza.

Questi rilievi, per le condizioni in cui ci è stato offerto di sperimentare, sono in modo speciale importanti in quanto mi sembra debbano costituire una buona prova per desumerne che l'Insulina non agisce sul S. N. V., provocandone modificazioni che siano paragonabili a quelle indotte da sostanze chimiche o da ormoni aventi per il sistema vegetativo un peculiare tropismo e determinanti in esso note ed evidenti modificazioni funzionali, sopratutto quando si trovi in particolari condizioni di eccitabilità.

In un caso, invero, l'Insulina dette luogo in un primo tempo ad una evidente, sebbene fugace, azione inversa dell'adrenalina rispetto al polso; il restante della prova fu identico a quanto si era ottenuto avanti la somministrazione d'Insulina. Minime variazioni del genere possono rientrare nei limiti delle oscillazioni abituali in certe ricerche. Nulla è permesso concludere se non si hanno differenze rilevanti in un singolo valore o discordanze evidenti in più valori.

In un malato di diabete che aveva superato un coma grave per opera dell'Insulina, e che in seguito era stato sottoposto ad una intensa e continuata terapia Insulinica, ho ripetute le prove farmacodinamiche durante una pausa del trattamento insulinico ed approfittando di un periodo in cui la libido spenta da tempo ed i riflessi patellari, mai prima provocabili, erano riapparsi. In

questo malato la prova dell'adrenalina dimostrò un aumento della frequenza del polso, della Px e Pm, e, sopratutto, fenomeni subiettivi ed obiettivi generali (cardiopalmo, brivido, pallore, senso di nausea e malessere), molto meno accentuati di quanto era accaduto prima del trattamento. Ma anche qui non si può parlare di modificata eccitabilità del simpatico « per azione dell'Insulina » Assai probabilmente detta modificazione va messa in rapporto con il notevole miglioramento nello stato generale dell'infermo, miglioramento che si era riuscito ad ottenere « mediante il trattamento Insulinico » associato ad una più completa e adatta dietetica.

C) In un'ultima serie di esperienze ho voluto saggiare quale fosse il modo di comportarsi del S. N. V. di un soggetto non diabetico (malarico estivo-autunnale recidivo in periodo di apiressia) in seguito all'iniezione d'Insulina (10 U. cliniche Insulina metodo Collip).

Neanche in questa prova l'Insulina ha dimostrato modificazioni del S. N. V.; ma è stato netto e rilevante (da 135 a 110) l'abbassamento della Px e della Pm (da 80 a 70) iniziatosi 10' dopo l'iniezione e perdurato oltre 1 ora e mezzo.

In tutte queste prove lo studio del comportamento della glicemia sperimentale e delle modificazioni della glicemia durante le prove farmacodinamiche è stato omesso volutamente in quanto mi è sembrato che tale metodo di esame. nei diabetici, più che chiarire la questione avrebbe potuto condurre a risultati di interpretazione assai complessa e ad argomentazioni forse del tutto discoste dalla verità.

***

Dopo tutto quanto ho riferito non resta che cercare di rendersi ragione del fatto cui ho accennato e che si è ripetuto con quasi assoluta costanza nelle esperienze citate:

l'abbassamento della Px in seguito ad iniezioni di Insulina in dosi terapeutiche.

L'interpretazione dell'ipotensione da Insulina non è affatto semplice.

Mi limiterò ad escludere alcune delle cause che potrebbero esserne invocate a spiegazione, e ad additare in quale ordine di fenomeni, a mio avviso, debba esserne invece ricercato il fondamento patogenetico.

Si potrebbe supporre che l'ipotensione, coincidente con l'ipoglicemia, avesse con questa un qualche rapporto. Già la pura osservazione clinica dimostra come tra pressione arteriosa e glicemia non esistano legami di dipendtnza. D'altra parte le oscillazioni, spontanee o dovute alla migliorata dietetica, della glicemia nei diabetici non si accompagnano a modificazioni della pressione paragonabili a quelle ottenute con l'Insulina. Inoltre nei diabetici cui si è somministrata l'Insulina non si rilevano rapporti tra tasso glicemico e grado di ipotensione. Alcune ricerche intraprese in riguardo mi hanno in più dimostrato che, con l'iniezione per via endovenosa di glucosio (10 gr. in 10 cc. di H_2O) in diabetici ed in soggetti non diabetici non si riuscivano ad ottenere modificazioni della pressione; in un caso anzi (lues epatica), contrariamente a quanto

si sarebbe dovuto verificare si è avuto un fugace abbassamento della Px (20 mm. Hg.), dopo l'iniezione di glucosio.

Che l'effetto ipotensivo dell'Insulina iniettata possa esser messa in conto di una azione dell'Insulina sul S. N. V. nel senso, s'intende, di rendere paragonabile per questo l'Insulina a quelle sostanze vegetativotrope che si accompagnano ad ipotensione, a me sembra di non poter in nessun modo sostenere e dedurre dai risultati ricordati: per l'asenza costante di altre apprezzabili modificazioni a carico del S. N. V.; per il carattere stesso dell'ipotensione.

Con maggior probabilità l'abbassamento di pressione notato in seguito all'Insulina va riportato nell'ordine delle ipotensioni che con eguale uniformità e senza specificità di sorta si osservano dopo iniezioni di quasi tutti gli estratti di organi, anche di estratti di pancreas ottenuti con tecnica diversa (Roger-Popielski) da quella usata per la preparazione dell'Insulina.

Data infine la nostra scarsa conoscenza sulla vera costituzione chimica dell'Insulina si potrebbe anche sospettare se l'effetto ipotensivo di questa non debba essere riferito piuttosto a sostanze che entrino a far parte dell'Insulina, come estratto, ed indipendenti dal puro ormone pancreatico regolante il ricambio dei carboidrati.

RIVISTE SINTETICHE

La dottrina del tono e del movimento.[1]

A quanti si occupano di discipline mediche sembra quasi concezione fantastica che possano ancora pubblicarsi opere classiche su qualsiasi malattia o sindrome: troppo studiati ci appaiono infatti a prima vista tutti i campi della nostra scienza perchè vi si possa trovare qualche regione ancor vergine, da calcare col piede del pionere. Eppure abbiamo il grato compito di additare agli studiosi una di queste opere, cui solo la recentissima data di pubblicazione ci impedisce di attribuire la qualifica di classica. Alludo al magistrale lavoro del Lewy, di Berlino, dal titolo: «Dottrina del tono e del movimento»: opera che, nelle sue 672 pagine, ricche di ben 509 figure e di 8 tabelle, ci mostra la clinica, la fisiologia, la patogenesi e la patologia della paralisi agitante, rendendo così possibile una comprensione razionale di tutti quei disturbi del tono e della motilità, che da lesioni delle vie e dei centri extrapiramidali traggono origine.

Il metodo di ricerche seguìto dall'autore, s'ispira a quello già istituito per lo studio della paralisi progressiva dall'Alzheimer. Egli cominciò, 14 anni fa, a praticare l'esame sistematico istopatologico di tagli in serie di cervelli di pazienti affetti da paralysis agitans e lo protrasse fino al 1919, facendo tesoro di un materiale di 65 casi completamente studiati nei più fini dettagli clinici ed anatomo-patologici.

A questi seguirono studi completi sulla coordinazione muscolare documentati da migliaia di curve e di grafiche, ottenute con apparecchi costruiti sul tipo dei cardiografi elettrici; come pure studi fisiologici sui disturbi del ricambio dovuti a lesioni sperimentali (puntura) dei nuclei del nostro cervello aventi funzione oscura, e ciò con lo intento di dare basi scientifiche alla conoscenza della funzione dei centri vegetativi cerebrali.

(1) F. H. Lewy. *Die Lehre von Tonus und der Bewegung*. Berlin, Springer, 1923.

Nel primo capitolo della sua opera l'A., dopo esaminate le varie sindromi che offre la paralisi agitante, dichiara che non è possibile prospettare un quadro clinico uniforme di questa malattia; ad ogni modo egli ha cercato di mettere in rilievo i punti salienti di questa malattia tutt'altro che rara.

L'inizio della malattia può aversi o nel quarto decennio o fra il 65° e il 75° anno di vita; quanto più precoce è l'inizio, tanto più grave è il grado che raggiunge la malattia. Solo raramente mancano nella anamnesi dolori articolari o muscolari a tipo reumatoide. Successivamente si stabilisce il caratteristico tremore, più intenso allo stato di riposo e che, mentre si acutizza nelle emozioni tende a diminuire durante i movimenti volontari. A questi sintomi se ne aggiunge prima o poi un altro, assai caratteristico: la mancanza dei movimenti spontanei la quale può trasformarsi in una vera acinesia, che si accompagna quasi sempre ad ipertono. Essa si manifesta con l'assenza dei movimenti associati specialmente mimici (amimia); e, sebbene a volte si presenti anche allo stato di riposo, certo è che aumenta in modo più spiccato durante i movimenti e scompare d'altra parte durante le improvvise flessioni ed estensioni degli arti. Specialmente nei casi ad inizio precoce, essa può finire sia in una o più estremità, sia in tutto il corpo, con contratture gravissime, che caratteristicamente cedono, per molto tempo ancora, sotto gl'impulsi della volontà, anche quando è già quasi impossibile qualsivoglia movimento passivo.

Carattere fondamentale del morbo di Parkinson è la difficoltà di iniziare i movimenti, e ciò sintomatologicamente si manifesta specialmente con un particolare disturbo della parola e dell'andatura, associato talvolta a pulsioni.

Il sistema nervoso vegetativo è anch'esso coinvolto, com'è dimostrato dalle reazioni patologiche che si osservano in tutti i muscoli dell'occhio, nelle ghiandole, negli intestini: parlano del pari in questo senso la scialorrea, i sudori profusi, l'incontinenza dell'orina, la stipsi o la diarrea.

A carico della sensibilità è interessata solo quella soggettiva sotto forma di crio- e termoestesie e di dolori a tipo centrale, sotto l'influenza delle quali insorgono illusioni ed allucinazioni.

La psiche presenta generalmente anomalie più o meno vicine a quelle che si riscontrano nella demenza senile.

L'autore fa rilevare che il quadro clinico presentato dai pazienti affetti da paralysis agitans, può offrire vari punti di passaggio alla sindrome della senilità, tanto che lo stesso malato può farsi ritenere come affetto da una forma frusta della malattia o come un semplice senile. Constatazione questa, che confermerebbe anche clinicamente l'opinione dell'autore; cioè che la paralysis agitans sia uno stato grave e precoce di senilità, non solo limitata alla corticalità cerebrale, ma (come spesso avviene) estesa eziandio ai centri della motilità involontaria ed a quelli vegetativi.

Nel secondo capitolo, destinato all'analisi dei movimenti, l'A. riassume i suoi studi sulla motilità, praticati mediante curve ottenute con speciali apparecchi registratori e viene a distinguere due tipi di curve di movimenti, l'uno spastico e l'altro tabico. Rileva oltre ciò, la speciale importanza che per il procedere dei movimenti, hanno i muscoli antagonisti, specialmente per quanto concerne il rapido ritorno degli arti stessi alla posizione di riposo. L'analisi delle sole curve dei movimenti non permette però di stabilire il momento preciso dell'inizio dell'azione degli antagonisti ed i rapporti più intimi di questi con l'azione dei protagonisti. Per raggiungere sì fatto scopo, l'A. ha voluto registrare contemporaneamente le curve del movimento e le correnti muscolari provocate dalla contrazione dei muscoli protagonisti ed antagonisti. Così ha potuto constatare che normalmente il movimento degli antagonisti si inizia 2/50 di secondo dopo quello dei protagonisti, ed acquista il maximum di intensità in corrispondenza dell'apice della curva del movimento. Ora negli individui colpiti da disturbi della motilità a tipo spastico si ha rispetto al normale un'anormale precocità ed intensità nell'intervento degli antagonisti, mentre nei tabici fra le due correnti può esservi un intervallo assai lungo, e che

giunge fino ai 7/50 di secondo. Oltre ciò, l'autore ha trovato anche una seconda corrente di azione a periodo assai più lungo della prima e che può stare forse in rapporto con processi di liquefazione del sarcoplasma; essa manca più o meno completamente negli individui astenici, e somiglia a quei processi che clinicamente chiamiamo tonici.

Allo scopo di indagare se il rimbalzo sia l'espressione di un processo riflesso e rispettivamente in che rapporto stia l'induzione successiva (la quale si può sospettare dia origine al rimbalzo, come vuole Isserlin) rispetto al riflesso compensatorio, il Lewy riferisce alcune serie di ricerche eseguite sui monconi di individui amputati del braccio (col metodo di Sauerbruch). Durante queste esperienze, l'autore sottopose a cariche varie ora i protagonisti ora gli antagonisti, riuscendo a creare, per mezzo del blocco artificialmente così ottenuto, curve di movimenti che si comportavano come quelle ottenute nella contrazione o come quelle dei tabici. Ora i movimenti seriali degli amputati dimostrarono essenzialmente che il fenomeno del rimbalzo può scomparire in certe circostanze per ricomparire in altre; onde la conclusione che il rimbalzo non è strettamente riflesso e che ad eccitarlo non è necessaria, in modo assoluto, la sensibilità epicritica profonda, di origine articolare, legamentosa e muscolare.

Un particolare riguardo meritano le curve (miografiche) ottenute in pazienti affetti da paralisis agitans; esse risultano nettamente distinte sia da quelle ottenute negl'infermi affetti da spasmi muscolari (emiplegici capsulari) sia da quelli dei tabici, e si segnalano per una linea allungata piana e perchè vi si sovrappone talvolta una componente spastica. Gli apparecchi elettrici rivelarono inoltre nella corrente muscolare l'insorgere di impulsi di corrente, alternantisi nei muscoli protagonisti ed antagonisti, anche nel momento nel quale mancava clinicamente il tremore; fra i capi della corrente d'azione del tremore si trova l'asta del galvanometro in deviazione assai allungata. Questa seconda corrente assume speciale importanza nelle malattie del tipo della pseudo-sclerosi e della degenerazione epatolenticolare, in cui i movimenti attivi si avvicinano alla normalità assai più di quanto non avvenga nella paralisi agitante. Ed invero, nei malati affetti dalle due prime malattie, le curve presentano brusche ascensioni di movimenti; cosa che fa supporre che il meccanismo di coordinazione di questi malati sia profondamente diverso da quello che si svolge nella paralisi agitante.

Non meno importanti sono le curve ottenute dall'A. nei coreici, nei quali sono estremamente irregolari e costituite da una fase ascendente lenta e alta e da una brusca discesa interposta; i quadri delle curve mostrano in questa malattia una prolungata contrazione degli antagonisti e un brusco irrompere delle medesime nei protagonisti. Ancor più difficili ad interpretare sono le curve ottenute nell'atetosi, le quali sono lungi dall'essere uguali nei diversi casi. Ad ogni modo l'A. opina che il disturbo della motilità in queste due ultime malattie sia dovuto ad una insufficiente distribuzione delle eccitazioni nel sistema degli antagonisti ed in una cattiva perequazione di stimoli fra i componenti motori e gli inibitorî.

Nel III Capitolo, l'Autore, riassunto quanto oggi si conosce sullo sviluppo onto- e filogenetico dello striato in seguito agli studi del Kappers, dello Spatz, dello Spiegel, e del Krispin ed i risultati delle più recenti ricerche sulla relativa citoarchitettonica, e ricordate le vie che riuniscono i centri basali extrapiramidali alle altre parti del sistema nervoso centrale, passa a formulare originali deduzioni circa i rapporti che sussistono fra anatomia e funzione dei gangli basali.

A proposito di questi ultimi, sia qui lecito ricordare come il mio Ajuto dottor Ayala abbia nel 1915 descritto (nel giornale *The Brain*) sotto il nome di nucleus subputaminalis un gruppo di grosse cellule nervose ricchissime di cromatina, di forma ovalare, e situato al disotto del margine ventrale del putamen (portio media) e all'esterno della commessura anteriore, la quale lo separa nettamente dal nucleo dell'ansa lenticolare. È costituito, nell'uomo, da cellule un poco più piccole e del tipo delle cellule motrici, come aveva veduto Kölliker. Ora il Lewy (pag. 162)

allude a questo nucleo quando richiama l'attenzione su di un gruppo di cellule, corrispondente esattamente per posizione, al nucleus subputaminalis. Egli ha notato che questo nucleo rimane in parte integro, al pari del nucleo periventricolare, quando degenera il nucleus ansae lenticularis; il che dimostra all'evidenza che il nucleus subputaminalis deve essere considerato come indipendente dal nucleo del l'ansa, con cui, prima delle ricerche di Ayala, era stato confuso.

L'A. fa notare innanzi tutto come lo striato tanto negli animali inferiori quanto nell'uomo non abbia, prescindendo da qualche collaterale, nessun rapporto con la corteccia cerebrale, e che non può a questa trasmettere nè da questa ricevere alcuno stimolo (opinione alla quale le mie ricerche (e anche di altri) non mi dànno diritto di consentire).

L'innervazione dello striato quindi proviene per via indiretta dalla sensibilità periferica cioè traverso il lemnisco ed il talamo, oppure per una via più lunga costituita dal cerebello al nucleo rosso e al talamo. La sua azione motoria si esplicherebbe traverso al nucleo rosso o meglio traverso tutto il nucleus associatorius motorius tegmenti (Edinger), e per raggiungere la periferia, passerebbe per il fascio di Monakow e per il fascio deitersio-spinale. Se ne può dedurre che lo striato anche nell'uomo è un organo puramente riflettorio, destinato a tutti quei movimenti che non richiedono un vero impulso volitivo, che cioè sono o involontari o di natura coordinatoria. La filogenesi dello striato dunque non è influenzata dallo sviluppo del Pallium e d'altra parte può ritenersi che i movimenti di tutti quegli animali che non posseggono vie piramidali — cioè nuove vie interposte tra il Pallium e il midollo, la motilità delle quali è dunque esclusivamente governata dallo striato — non possano mai compiere movimenti nettamente volontari, ma solo movimenti riflessi svolgentisi in seguito a stimoli sensitivi o sensoriali. Le vie piramidali sono quelle che dànno la possibilità anatomica di compiere movimenti volontari per processi endogeni, sia di natura associativa che di natura ectoforesica. Quale importanza abbia lo striato anche nell'uomo, che pur possiede una corteccia cerebrale così estesa, è indicato in modo evidente dai disturbi che insorgono per lesioni dello striato e dal residuo della motilità in un arto emiplegico. Un emiplegico capsulare che non riesce più volontariamente a muovere un arto, può, entrando in azione lo striato, p. e. ancora camminare automaticamente. Un individuo leso nello striato invece non potrà compiere alcun movimento involontario od associato, pur essendo conservata la motilità volontaria. Lo striato è cioè un centro della coordinazione e della disciplina dei movimenti fini volontari ed un centro che regola i numerosi movimenti automatici ed abituali (secondo le mie ricerche rinforza, in grado leggero, ma pure apprezzabile, i movimenti volontari, Rel.).

Il quarto capitolo del libro è dedicato allo studio delle alterazioni istopatologiche della paralisis agitans riscontrate dall'autore nel suo ricco materiale. L'A. cominciò con lo studiare cinque serie complete di sezioni di cervelli di individui, morti per morbo di Parkinson, e colorate con metodi atti a mettere in evidenza le lesioni delle guaine midollari: ciò non ostante non riuscì a constatare da questo punto di vista, alcuna lesione, nè anche in un caso clinicamente grave. Le ricerche praticate per iscoprire alterazioni degli altri elementi dimostrarono invece che la corteccia cerebrale è sede di alterazioni senili, rilevantisi con la scomparsa di strati di cellule gangliari, con la degenerazione grassa delle medesime e con le alterazioni delle fibrille. Tali alterazioni erano più accentuate in corrispondenza dei lobi frontali e temporali, ove eravi scomparsa delle cellule nervose, e conseguente degenerazione delle vie, fino a raggiungere a volte il grado che si riscontra nell'atrofia lobare (cerebrale) di Pick. Più specialmente leso, come in tutte le forme senili, è il corno di Ammone, mentre sono incostanti le lesioni arteriosclerotiche. Ulteriori ricerche provarono, come già era apparso dai preparati allestiti per l'esame delle guaine midollari, che lesioni particolarmente gravi esistevano nello striato, specialmente nel pallidus e nel rispettivo nucleo basale. Oltre ciò, l'A. ha notato una straordinaria rarefazione delle grosse cellule nervose del Putamen, ed, in grado mi-

nore, di quelle del Caudatus. Notevole è anche il reperto del tessuto fondamentale, che se talvolta apparisce normale, altre volte è raggrinzito, tanto da rendere chiaramente visibile il ravvicinamento delle cellule nervose residue. Le piccole cellule gangliari del neostriato (Putamen) appaiono semplicemente atrofiche, senza presentare segni di processo morboso. Tutte queste due forme di cellule appaiono ricche di sostanze grasse, il che contrasta con il loro comportamento, che è spiccatamente lipofobo.

Alterazioni più spiccate si riscontrano nel pallidus e nel nucleus basalis (limitrofo ad esso). Le cellule nervose di queste formazioni non sono notevolmente ridotte di numero, ma mostrano gravi lesioni, delle quali, l'autore distingue alcuni tipi principali che, pur presentando fra loro numerose forme di passaggio, predominano nei vari casi, quali più quali meno. I vari tipi di alterazioni sono: l'infiltrazione e la degenerazione grassosa; l'atrofia senile semplice; la degenerazione cronica; la degenerazione senile delle fibrille, che appare assai spiccata specialmente nelle grosse cellule del nucleo basale. Nelle cellule nervose di questo ultimo si può constatare come l'incrostazione patologica con i sali di argento non si limiti all'apparato neurofibrillare, ma possa colpire le varie strutture dell'idioplasma e l'apparato intra- ed extra-cellulare del Golgi.

Le lesioni del morbo di Parkinson non si limitano alle sole cellule gangliari, ma invadono anche la glia del neo- e del paleo-striato e stanno in rapporto in parte con le lesioni cellulari ed in parte anche con i processi vasali. I prolungamenti delle cellule gangliari si rigonfiano, si distaccano dal loro reticolo gliare e si ricoprono con granuli fucsinofili e con prodotti che possono essere messi in rapporto o con dei bioblasti o con prodotti di disfacimento. Nel paleostriato il Lewy ha rilevato, a differenza del neostriato, un notevole aumento delle fibre gliali. Nei casi nei quali domina atrofia, si può giungere anche alla degenerazione spugnosa o lacunare. Nei vasi si riscontra sul principio una semplice atrofia, fino alla scomparsa dell'elastica, in seguito anche degenerazione jalina della media e proliferazione dell'endotelio, la quale può giungere fino all'occlusione del vaso; altre volte si osservano rigonfiamento, adesione e fusione delle lamelle elastiche; in altri casi infine numerosi trombi che, canalizzandosi, dànno l'aspetto di nuove membrane elastiche aventi spesso una forma del tutto particolare. I due processi, quello della trombizzazione e della neoformazione elastica, e quello della proliferazione endoteliale in seguito alla scomparsa dell'elastica, stanno in qualche modo in contrasto fra di loro; in ambedue i casi però si ha un enorme aumento di depositi ferrofili, a tipo grossolanamente lipoteide, situati entro e intorno ai vasi. Essi a volte possono formare dei veri tubi, che con l'andar del tempo si incrostano di calce. Raramente i processi vasali possono produrre rammollimenti. Il Lewy ritiene che nei gangli della base, il processo patologico si estenda, non seguendo le vie di distribuzione dei vasi, ma piuttosto secondo il complesso sistematico della regione.

Interessanti specialmente sono le alterazioni riscontrate nei gangli a funzione vegetativa, quali sono il nucleo periventricolare (situato nel grigio cavitario centrale del terzo ventricolo), il tuber cinereum, il tuber subthalamicum e il nucleus pigmentosus deuterencephalicus. In questo ultimo ganglio si trovano cellule contenenti pigmento melanico; l'alterazione delle quali consiste nel deposito di elementi sferici, rotondi e vitrei nell'interno del protoplasma. Invece in altre, specie nel nucleo della Oblongata e nel nucleo periventricolare, il Lewy ha osservato una forma di degenerazione (finora non descritta da altri) caratteristica a carico dell'apparato fibrillare tanto del corpo delle cellule quanto nei prolungamenti; le fibrille cioè si raccolgono in un fascio omogeneo circondato da una guaina di sostanza più densa. Accanto a queste lesioni se ne trovano altre dell'apparato endocellulare e di altre strutture. Nell'ulteriore decorso del processo degenerativo, si può avere anche l'espulsione del nucleo, la vacuolizzazione del plasma ed infine l'atrofia delle cellule con conseguente cicatrice gliale. Per quanto lievemente, è colpito anche il cervelletto da lesioni prevalenti a carico delle cellule del Purkinje e specialmente del dentatus,

alle quali si può aggiungere anche atrofia delle circonvoluzioni (lamelle), dipendente da causa vasale, e manifestantesi sotto forma di degenerazione gliale o di rammollimento seguito da cicatrice connettivale.

Le lesioni del midollo spinale nel morbo di Parkinson non sono cospicue: si riscontrano degenerazioni dei cilindrassi, prevalenti nei cordoni laterali e posteriori. Nei gangli spinali sono notevoli, insieme alla degenerazione dei cordoni posteriori, oltre la scomparsa delle cellule gangliari, lesioni gravi a carico sopratutto dell'apparato fibrillare di quelle residue. I reperti della paralisi agitante si possono dunque considerare quali processi di degenerazione senile o presenile, che, analogamente a quanto avviene per la paralisi di Lissauer, colpisce a prevalenza i gangli basali, i nuclei vegetativi centrali ed in minor grado la corteccia cerebrale; e che sebbene interessi tanto il tessuto ectodermico quanto il mesodermico, tuttavia nella sua distribuzione è guidato specialmente da quest'ultimo componente.

Nel quinto capitolo, l'autore ragiona intorno alla patologia generale della paralisi agitante; e, discorrendo ampiamente delle modificazioni patologiche riscontrate nelle cellule gangliari e nelle varie formazioni della glia e dei vasi, tratta anche dei processi vasali (états criblé, lacunaire, paradismielico e di disintegrazione). A questi attribuisce solo un valore sintomatico, la sede dei quali può aver valore solo per indicare il focolaio maggiormente colpito dal male, senza però che la loro presenza o assenza parli in favore o contro la presenza della paralisi agitante.

Nel sesto capitolo, son trattati ampiamente i rapporti fra reperti anatomo-patologici e sintomi clinici. L'autore è d'accordo con i coniugi Vogt nel porre in rapporto la rigidità con il pallidus, però è lungi dal ritenere coinvolti nel processo morboso, nei casi di ipertono grave con contrattura, anche le grosse cellule del medesimo, come essi vogliono. Non concorda perciò con quanti sostengono essere la sindrome contrattura di origine esclusivamente pallidale e la paralisi agitante una sindrome del neostriato: e in ciò si avvicina alla opinione di Hunt, che mette in rapporto rigidità e contrattura con le lesioni delle cellule giganti del pallidus, del putamen e del caudato. Per le contratture hanno forse importanza, secondo l'A., anche le lesioni delle vie piramidali e delle cellule di Betz.

Per la genesi del tremore, l'A. non ha trovato che possano avere importanza, come credono altri autori, le lesioni delle piccole cellule del neostriato; invece si trova d'accordo circa le localizzazioni somatotopiche del facialis, degli arti superiore ed inferiore, stabilite da me in vari punti del lenticularis più di venti anni fa, e uniformemente confermate di recente dai coniugi Vogt, da O. Förster, dallo Jakob, dal Bostroem e dalla Deutschmann. Il Lewy non ha trovato un rapporto fra gravità del reperto anatomo-patologico e gravità del quadro clinico. Di questo ultimo distingue due tipi principali: uno a decorso rapido che insorge dopo i 60 anni e in cui prevalgono le lesioni delle fibrille; l'altro, che si sviluppa più precocemente, a decorso più lento ed in cui si ha dal lato clinico prevalenza delle contratture e, dal lato anatomopatologico, atrofia dello stroma a tipo spugnoso.

Le pulsioni nel morbo di Parkinson sembrano stare in relazione con le lesioni del lobulus simplex, del lobus medianus poster e della tonsilla cerebellare. Più sicuri sono i rapporti tra dolori centrali e lesioni dei nuclei del talamo. Frequenti le lesioni dei nuclei ipotalamici, dei nuclei basali, dei nuclei periventricolari, del corpo del Luys e della substantia nigra, quantunque non si riesca a metterli in rapporto con speciali sindromi cliniche (le lesioni della nigra sono molto più limitate rispetto a quelle che si riscontrano nel parkinsonismo postencefalitico. — Rel.).

Nel seguente (VII) capitolo, uno dei più importanti del volume, il Lewy tratta della struttura del sistema nervoso vegetativo, come introduzione allo studio della patofisiologia dei disturbi vegetativi i quali si riscontrano nella paralisi agitans. Gli studi intrapresi dal Lewy a questo scopo, lo hanno condotto attraverso una lunga serie di ricerche sperimentali ad approfondire i problemi del «ricambio nevrologico» del tronco dell'encefalo; ed a dare, per la prima volta, una base anatomica allo studio del sistema nervoso vegetativo cerebrale.

Ricerche filogenetiche hanno infatti dimostrato che la maggior parte del sistema che in seguito diviene il nervo X, si distacca, come sistema viscerale, già negl'invertebrati inferiori, dall'apparato motorio che serve ad innervare i sistemi digestivo (faringe, stomaco), respiratorio e circolatorio. Il rapporto con questo apparato si vede ancora nei pesci e nei rettili, nei quali il numero dei rami del X dipende dalle arcate branchiali ed aortiche. Il vago, sia per comportamento costituzionale, sia per storia (filogenetica), è indubbiamente un nervo cerebrale, laddove il simpatico comparisce assai più tardi, ed, all'opposto del vago, la sua origine deve ricercarsi nella periferia, tanto che solo assai tardi entra in rapporto diretto con il sistema nervoso centrale.

Prescindendo dalla sua origine ectodermale, il Lewy considera il vago quale nervo proprio dell'entoderma. Nella scala zoologica questo nervo comparisce per la prima volta negli artropodi in una forma simile a quella dei vertebrati. Esso può considerarsi quale nervo enteroreattivo, in quanto reagisce specialmente con azioni chimiche e anche da questo punto di vista deve interpretarsi, secondo l'autore, la sua azione sui muscoli, in quanto esso presiederebbe al così detto «tono chimico dei muscoli», cioè al loro stato fisico-chimico e non ai loro movimenti.

Vero è che anche il sistema nervoso vegetativo contrae rapporti intimi con gli organi entodermici preposti alla funzione di nutrizione e del ricambio: i vari organi però non stanno in uniforme rapporto col vago ed il simpatico. Poichè, mentre, da un lato, ognuno dei medesimi possiede fibre nervose appartenenti all'uno o all'altro sistema, essi nelle loro specifiche funzioni sono tuttavia ora più legati all'uno, ora più all'altro sistema. Da questo punto di vista ci appaiono il pancreas un organo a preferenza vagotonico, le surrenali un organo simpatico-tonico; alcuni organi anzi per la loro doppia innervazione acquistano funzione antagonistica: come si può osservare, ad esempio, per quanto riguarda il ricambio del glicogeno, nel pancreas e nelle surrenali. Il vago ed il simpatico possono avere in un singolo organo importanza diversa: così, per quanto concerne il cuore, il vago garantirebbe la forza e la costanza delle contrazioni, mentre il simpatico provvederebbe alla rapidità (di contrazione) dei muscoli papillari e perciò alla chiusura delle valvole. In molte glandole esterne e anche in quelle intestinali, il simpatico governerebbe il ricambio chimico e alla fine il trasporto dei prodotti secretori in forma solubile, mentre il vago governerebbe lo spostamento dell'acqua e perciò la diluizione dei secreti.

Il complesso anatomico dei nuclei vegetativi sparsi nel tronco dell'encefalo si può caratterizzare, a parere del Lewy, come «nucleo vegetativo della Oblongata», il cui rappresentante è il nucleo dorsale del X paio. Se in seguito ad un intervento sperimentale, viene ad essere offeso il terzo medio di questo nucleo, come si riscontra nei casi di paralysis agitans, si riscontra quale sintoma clinico caratteristico, iperglicemia o glicosuria: il punto leso appare dunque essere la sede della «piqure». Dal punto così irritato escono fibre che, passando per il ganglion cervicale inferius, per quello stellato, per quello celiaco e lungo gli splancnici, raggiungono le capsule surrenali. Secondo le ricerche del Molhant, partono dal punto testè detto (nucleo dorsale del X) vie anche per lo stomaco, per il polmone e per il cuore. Ora le ricerche sperimentali del Lewy hanno dimostrato che appunto nel terzo anteriore del nucleo vegetativo del X, esiste un centro che, eccitato, produce una diminuzione del contenuto in zucchero del sangue.

Indipendente, sotto il punto di vista anatomico, dal medesimo nucleo si trova sul margine mediale del Restiforme, ed in seno alla formatio reticularis, un gruppo di cellule nervose, la irritazione delle quali è seguita da un momento di escrezione di acqua e dei cloruri. Questa è dunque la base anatomica della cosidetta puntura dell'acqua e del sale.

Mentre nel nucleo vegetativo della Oblongata, troviamo un rappresentante a mo' di organo, invece nei centri ad esso sovrapposti, cioè nell'ipotalamo, si riscontra un complesso funzionale. Infatti, in seguito alla distruzione del centro surrenale situato nel nucleo vegetativo della Oblongata, si mette in evidenza la degene-

razione di un gruppo di cellule nervose situate in vicinanza del III ventricolo, ed in corrispondenza presso a poco dell'infundibulum; il Lewy lo indica col nome di nucleo periventricolare, considerandolo quale appartenente al gruppo dei nuclei del campo di Forel e di Cajal. Ad ogni modo, la degenerazione di questo gruppo di cellule si connette alla lesione del fascio del tegmento di Forel e perciò delle vie di connessione col corpo striato. Tuttavia dallo striato, quale centro superiore regolatore, oltre che dal detto nucleo, dipendono anche il tuber cinereum, il corpus Luysii e forse anche indirettamente i corpi mammillari. Questi ultimi disciplinerebbero, come risulta dalle ricerche fatte con le punture, lo spostamento dell'acqua: il tuber cinereum regolerebbe la temperatura, mentre la substantia nigra forse avrebbe qualche rapporto con il tono muscolare. La costruzione funzionale del sistema nervoso vegetativo centrale si comprende, secondo Leyw, più facilmente, studiando i fenomeni della termoregolazione, la quale si può considerare come un termostato. Il materiale termogeno verrebbe regolato nel nucleo vegetativo della Oblongata, mentre il mantenimento della temperatura desiderata avverrebbe traverso al cervelletto, nello striato. Dal punto di vista biologico ciò equivarrebbe a dire che con le lesioni dello striato (puntura di Sax-Aronsohn) si ottiene un disturbo dei processi regolatori della temperatura (febbre, ipotermia). La distruzione del tuber cinereum invece avrebbe, come si dimostra con esperienze praticate sul coniglio, la conseguenza di trasformare il coniglio in un poichiloderma (animale la cui temperatura è regolata anche da quella dell'ambiente). Separando infine la Oblongata dal midollo spinale, la produzione del calore diverrebbe talvolta insufficiente da non permettere più la vita.

Per quanto concerne i processi regolatori della produzione dello zucchero, le esperienze hanno inoltre dimostrato che secondo la varia sede della lesione nel nucleo della Oblongata si ha una corrispondente variazione (in più o in meno) grossolana della escrezione dello zucchero. Le lesioni del nucleo periventriculare, quali si hanno nella paralisi agitante, dànno luogo a iperglicemia alimentare, mentre nel diabete (abbassamento permanente del livello dello zucchero) sono dimostrabili lesioni anatomo-patologiche dello striato. La puntura dello striato è quindi una specie di experimentum crucis, poichè produce diminuzione dello zucchero del sangue. L'autore ha ugualmente constatato che sono regolate da questo sistema di nuclei (nervosi) lo spostamento dell'acqua ed altre funzioni della vita vegetativa non ancora bene studiate.

I rapporti così dimostrati fra striato e fegato, fra pancreas ed altri organi, si possono concepire come una catena di serie vitali. Ciò però ha per condizione che il sistema possa influire tanto in senso discendente quanto in senso ascendente.

Infatti la stessa azione che, originatasi dal sistema nervoso centrale, si estende, discendendo, lungo i nervi vegetativi fino all'organo cui è destinata, può, per mezzo dello stimolo nervoso di certe ghiandole a secrezione interna e conseguentemente per mezzo di elaborazione di sostanze specifiche nel sangue, direttamente estendersi a tutti gli altri organi che vi sono collegati. Quest'ultimo meccanismo è dall'autore indicato col nome di «concatenazione senza conduzione». Essa garantisce una maggiore prontezza della esecuzione e quindi un'azione più potente, a causa della contemporanea stimolazione di più organi. Così devonsi interpretare per es. le lesioni che si manifestano nello striato e probabilmente nei nuclei vegetativi in seguito a lesioni epatiche (degenerazione epatolenticolare). Ma secondo l'A., esistono anche speciali rapporti fra speciali sistemi posti fuori e dentro il sistema centrale nervoso, dei quali un caratteristico ricambio sarebbe l'indicatore. A questo gruppo di fatti apparterrebbero il depositarsi dei pigmenti biliari in ispeciali nuclei del sistema nervoso centrale, come accade ad es. nell'ittero dei neonati; la siderosi fisiolologica e l'aumento patologico dei nuclei che presiedono al tono e il contenuto di melanina di alcuni nuclei vegetativi.

Il pigmento melanico si deposita in modo elettivo su un complicato apparato endocellulare ed è per la sua derivazione dai prodotti dell'albumina provveduto di una

ricca quantità di ossigeno. Una struttura ancora più complicata dell'apparato endocellulare delle cellule nervose contenenti melanina l'A. ha trovato nelle cellule del vago situate, insieme alle medesime, nello stesso nucleo. Essendo gli apparati del Golgi così fortemente complicati, si deve supporre che queste cellule abbiano una speciale funzione secretoria. Esisterebbero quindi nel sistema nervoso centrale nuclei che non agirebbero solo come ricettori, ma anche come secretoriamente attivi, l'uno sull'altro.

L'autore sintetizza queste possibilità di connessioni con la teoria della «trasmissione a distanza», la quale sarebbe suffragata dalla constatazione che fra i nuclei vegetativi del sistema nervoso centrale si possono dimostrare connessioni di conduzione, sebbene piuttosto scarse, anche per mezzo di fibre amieliniche.

Riassumendo quanto si è esposto, l'organismo, secondo il Lewy, possiederebbe due apparati differenti per l'influenza scambievole dei suoi organi; uno di essi si serve delle vie di conduzione del sistema nervoso centrale periferico, l'altro delle glandole a secrezione interna per mezzo della circolazione. Questa divisione renderebbe da un lato possibile una decentralizzazione, dall'altro più sollecito lo svolgersi delle funzioni vegetative.

Dopo essere giunto a queste importanti conclusioni circa ai rapporti intraorganici, l'A. passa nel capitolo VIII allo studio del tono e delle sue basi fisico-chimiche. L'A. fra le varie definizioni del concetto del tono, accetta, come più razionale, quella della fisiologia e della neurologia; secondo la quale «muscoli di speciale costituzione e composizione chimica possono trovarsi non solo in qualunque distensione allo stato di riposo —, ma anche — in seguito a stati fisici (elasticità), o fisico-chimici (assorbimento, rigonfiamento, spostamento di elettroliti) — irrigidirsi fino a conservare l'equilibrio di un considerevole carico esterno». Poichè i muscoli non si allungano nemmeno microscopicamente, essi non producono alcun lavoro; perciò è chiaro che non presentano alcun prodotto di ricambio ossidativo e nè anche alcuna corrente di azione difasica.

Le alterazioni di ricambio nel muscolo tonico producono così spostamenti dell'acqua, i quali trovano la loro espressione bioelettrica in una corrente ad onda lunga. Muscoli di questo tipo si trovano principalmente negli invertebrati. Ma anche muscoli di animali filogeneticamente molto sviluppati, i quali, con i mutamenti delle loro funzioni, hanno acquistato una nuova struttura, posseggono un ricambio prevalentemente ossidativo; e possono, in ispeciali condizioni fisiologiche o patologiche, acquistare, secondo l'autore, la facoltà di sostenere il loro proprio carico senza perdita di energia dovuta all'insorgere di fenomeni tetanici. L'A. ritiene che anche qui si tratti di un processo muscolare possibilmente regolato dal sistema nervoso vegetativo.

Muscoli tonici sono anche i muscoli lisci dei vertebrati quantunque possiedano, vicino alla loro componente tonica, anche una componente di movimento. L'A. qui entra a ragionare delle proprietà fondamentali dei muscoli tonici, la principale delle quali è che — all'opposto di un nastro di gomma il cui potere elastico aumenta con l'aumentare dello stiramento — il peso necessario per allungare il muscolo fino ad una determinata misura è sempre lo stesso, sia lungo o corto (tono plastico). Dal che si potrebbe dedurre che la capacità, come anche il coefficiente di elasticità, hanno per lo stesso muscolo un valore variabile.

Questo presupposto può spiegarsi fisicamente, ammettendo delle modificazioni dello stato molecolare del muscolo per es. col passaggio dallo stato solido a quello liquido e viceversa; e probabilmente è legato alla presenza dei colloidi nel muscolo ed alle variazioni della tensione superficiale di questi. Appunto dei colloidi sono peculiari, ed in uguale misura, le qualità tanto dei solidi quanto dei liquidi. Essi possono, anche con un contenuto del 98 % di H_2O, mantenere la loro forma ed elasticità, cioè comportarsi come solidi, mentre d'altra parte sotto l'azione di una trazione costante si «liquefanno», cioè possono, come accade per i muscoli col tono, cedere improvvisamente ad una forza esterna che agisca prolungatamente.

Anche sotto altri rapporti, il muscolo si comporterebbe come i colloidi, poichè con l'inbibizione, con l'allungamento, con il raffreddamento e con l'aumento della concentrazione si indurisce ed aumenta il grado della sua viscosità, proprio come avviene negli emulsoidi idratatizzati per es. nelle gelatine. Così pure, come il tono di un muscolo a poco a poco diminuisce col riposo, del pari col riposo diminuisce la sua forte viscosità.

L'A. ritiene anzi che nel passaggio dallo stato solido al liquido e viceversa (cioè nella gelatificazione) gli spostamenti dell' H_2O, abbiano la massima parte; onde è probabile che parallelamente alle modificazioni dello stato colloidale dipendente dalla diminuzione o dall'aumento dell'H_2O, si svolgano modificazioni dell'ordinamento dei cristalloidi, manifestantisi con processi di assorbimento, cioè con modificazione della tensione della superficie; la quale ultima, secondo l'A., potrebbe, per i metodi pratici della misura del tono, avere maggiore valore che non la stessa elasticità totale muscolare. I fenomeni tonici osservati nei muscoli si accorderebbero bene con il concetto che il sarcoplasma sia di natura colloidale, una specie di gelatina. Infatti il muscolo deve, per allungarsi, divenire atonico ed anche la gelatina, per modificare la sua forma, deve liquefarsi; essa ha la stessa capacità di elasticità (a pari dispersione), abbia essa una forma cilindrica o sferica.

L'A., inoltre, ha osservato, sia nei muscoli striati sia in quelli lisci, che il tono aumenta con l'aumento dei K-joni e diminuisce con l'aumento dei Ca-joni; e ritiene che le variazioni della distribuzione dei Ca- e dei K-joni nei muscoli sia sufficiente a spiegare i cosidetti processi tonici (almeno negli animali inferiori). Ora il calore sviluppato durante la contrazione e l'acido carbonico decorrenti nel sangue possono in determinate circostanze essere sufficienti per produrre nel supposto colloide muscolare quelle variazioni che noi constatiamo nel tono.

Solo negli animali più altamente differenziati compaiono nei muscoli elementi nervosi, ed i muscoli lisci contraggono rapporti col vago e col simpatico. L'azione del vago corrisponde a quella del *K* cioè esso eccita la componente liscia, e perciò tonica del muscolo; mentre il simpatico, con la sua azione simile a quella del *Ca*, mette in evidenza le proprietà motorie striate del muscolo. Queste azioni sono chiaramente dimostrabili nel cuore e sembrano sussistere anche nei muscoli scheletrici. I fatti che per il comportamento del muscolo hanno importanza, cioè la concentrazione o la disposizione dei suoi elettroliti e non i suoi rapporti con i centri, rendono facilmente comprensibile perchè a volte il X ed il simpatico non si comportino sempre ugualmente.

Il fatto che, mediante lo stimolo del X e del simpatico, non si può modificare il tono muscolare, mostrerebbe solo che la tecnica per istimolare questi due nervi usata fino ad oggi è errata. Deporrebbe in questo senso il fatto che anche le modificazioni fisiologiche del tono possono divenire evidenti con un susseguente, per quanto piccolo, movimento; e che quindi, questo processo si comporterebbe a somiglianza di quanto si osserva nei miscugli critici.

Mentre nei muscoli tonici degli invertebrati si conoscono solo due forme caratteristiche di stato, cioè quello della massima e quello della minima durezza, invece i muscoli striati dei vertebrati posseggono un «tono scivolante»: cioè il muscolo arrestato entro i limiti della lacerazione, non porta con sè ogni peso che ad esso si appenda; dappoichè il coefficiente di stiramento e il limite di stiramento sono indipendenti da ogni peso. Per usare termini fisici la viscosità della gelatina aumenterebbe con l'aumento della tara. Questo fenomeno di adattamento non sarebbe di natura nervosa, poichè si svolge anche dopo avere paralizzato le piastre terminali col curaro.

Secondo l'autore, ogni modificazione del tono, sarebbe, invece di natura passiva, cioè sottoposta agli stimoli centripeti provenienti p. es. dalla pelle, dal muscolo stesso (distensione, rilasciamento) od anche dagli antagonisti in via riflessa; infine non pochi argomenti dimostrano che anche il vago ed il simpatico potrebbero trasmettere questi stimoli regolatori. La differenza fra l'elasticità tonica di un muscolo vivo e quella di un corpo inanimato consisterebbe nella nuova *posi-*

zione di riposo con cui il primo, mediante cambiamenti, si adatta a qualunque allungamento.

I muscoli striati dello scheletro, anche durante questo stadio di contrazione tonica, presentano tuttavia fenomeni di ossidazione ed una corrente di azione difasica per quanto ridotta — poichè solo apparentemente stanno fermi, in quanto che si allungano e si accorciano di continuo, sia pure di poco. Queste modificazioni di lunghezza non sono di natura «vegetativa», ma dipendono invece dal sistema nervoso alteratore — sono fenomeni della coordinazione — per cui si ha uno stadio di innervazione continua riflessa (specie per i muscoli deputati alla stazione). Questa attività muscolare — clinicamente compresa in genere nel concetto del tono — dovrebbe invece far parte del gruppo della Taxis, il fattore cioè, che in grazia della contemporanea innervazione degli antagonisti determina le posizioni di riposo. Con il turbarsi di questo equilibrio dell'innervazione antagonista insorgerebbe l'atassia (tremore) e con il mancare dello stimolo permanente alternante si avrebbe l'astenia (cerebellare); infine col mancare del componente tonico muscolare si avrebbe atonia.

Giunto a questa conclusione, l'autore passa nel IX capitolo a discutere gli elementi da cui si forma il movimento, come sintesi finale. Innanzi tutto si ferma a discutere la posizione, nel senso della coordinazione, cioè la Taxis e i suoi disturbi, integrando così le sue concezioni sul tono, fatte nel capitolo precedente. Egli fa notare come qui non si parli altro che di tono nervoso, il quale trova il suo equivalente espressivo bioelettrico in una corrente permanente di azione. Ogni movimento, dal più semplice a quello più complicato, si edifica su una catena di riflessi elementari, il cui svolgersi presuppone il lavoro sinergico ed antagonistico dei singoli muscoli deputati al movimento, la loro innervazione reciproca, il rilassamento antagonistico dipendente dall'arresto e l'innervazione successiva. Tutti questi processi riuniti sono il fondamento della così detta «figura del riflesso», cioè il tipo di ogni movimento e di ogni costituzione motoria che sembra sia differente per ogni individuo.

Da ciò s'inferisce, secondo il Lewy, che si possono distinguere tre tipi principali di movimenti caratterizzati dal modo di comportarsi della reazione di fissazione e dal modo di svolgersi dei medesimi. La reazione di fissazione avviene secondo i seguenti principii: nei movimenti passivi, in condizioni normali sussisterebbe una quasi completa reciprocità fra i vari antagonisti, in modo che la contrazione di un protagonista si accompagnerebbe ad un rilasciamento del muscolo opposto. Nei movimenti volontari semplici si ha un altro meccanismo, in quanto non si avrebbe un rilasciamento dei muscoli antagonisti, ma il movimento si inizierebbe con una contrazione dei sinergisti e degli antagonisti. Solo più tardi, cioè successivamente a questa prima contrazione, si avrebbe un improvviso rilassamento degli antagonisti ed un'energica contrazione dei protagonisti. Quest'ultima verrebbe frenata, alla fine del movimento, da una seconda contrazione degli antagonisti che verrebbe ad impedire in modo riflesso i movimenti eccessivi. La fissazione iniziale, che garantisce la direttiva delle articolazioni, sarebbe quella che permette la necessaria rapidità iniziale del movimento voluto.

La differenza che sussiste fra la funzione dei muscoli sinergetici e quella dei protagonisti, è messa in evidenza anche dalle loro curve di addensamento; infatti, mentre i protagonisti esplicano contrazioni a curve brevi, le curve dei muscoli sinergetici salgono invece lentamente e raggiungono il loro massimo, quando già il movimento protagonista è da tempo cessato; perciò, esse nella loro curva discendente presentano un tipico angolo di Funke. Da ciò deriva che lo stesso muscolo striato scheletrico, può funzionare, a seconda la sua varia funzione momentanea, in un movimento quale muscolo protagonista rapido e nel successivo quale muscolo sinergico lento. Secondo l'aspetto delle curve delle figure dei movimenti ottenute, nei gradi estremi, in pazienti affetti da malattie del sistema extrapiramidale, piramidale, e nei tabici, l'autore distingue, come ho detto, tre tipi di movimento che egli chiama rispettivamente extrapiramidali, piramidali ed

astenici. Questi tipi sembrano avere anche qualche rapporto con speciali forme mentali e cioè con quelle che sono indicate come cicliche, rispettivamente schizotimiche e asteniche. Al primo gruppo apparterrebbero gli uomini agili, al secondo gli uomini mal-destri, al terzo infine quelli che, sempre stanchi ed apatici, compiono movimenti ora insufficienti, ora eccessivi.

Per quanto concerne l'emiplegia (malattie del sistema piramidale) l'autore vi trova una mancanza di reciprocità nei movimenti, anzi, per così dire, un'esagerazione paradossa della tensione. Qui la contrazione iniziale degli antagonisti è rafforzata e così dà luogo ad una consecutiva induzione successiva troppo elevata e ad un aumento dell'azione frenatrice dei muscoli alla fine del movimento, la quale è tanto più violenta quanto più brusco è il movimento eseguito (spasmo). Invece il movimento dei parkinsoniani (malattia del sistema extrapiramidale) si distingue già clinicamente da quelli degli emiplegici perchè la rigidità colpisce non singoli territori, ma tutta la muscolatura ed in modo che la resistenza si abbassa nei movimenti bruschi e si esplica in quelli lenti (rigidità). Questa resistenza della muscolatura poi è parallela alla durezza che si riscontra alla palpazione, sicchè il Lewy distingue nei Parkinsoniani, quelli nei quali i muscoli allo stato di riposo sono morbidi e possono essere mossi senza difficoltà, e quelli i cui muscoli diventano rigidi e duri dopo una serie di contrazioni. L'altro estremo lo mostrano gl'individui che hanno muscoli duri anche in riposo e che nel decorso del movimento diventano più molli. Da ciò risulta che una certa contrazione dei muscoli è necessaria per il movimento, e che il muscolo, per raggiungere l'optimum, deve essere arrestato o in su o in giù: cosa del resto già constatata nelle curve degli amputati. Le curve di addensamento dei Parkinsoniani dimostrano che, per lo meno in quei malati, nei quali un movimento può essere eseguito fin da principio, il meccanismo di coordinazione si compie nei limiti della norma. In questi infatti si ha una iniziale contrazione degli antagonisti che però non si rilascia immediatamente nel principio del desiderato movimento, ma contro la cui continuazione (del movimento) deve lottare il protagonista. Qui si avrebbe un prolungarsi della contrazione dapprima degli antagonisti, ma talvolta anche dei protagonisti, ed a cui prendono parte, causa la deficiente cinesi, anche i disturbi del tono muscolare. Il fondamento dei disturbi motori, testè descritti, riposa sul postulato che, negli emiplegici, i muscoli verrebbero distesi ma non rilasciati, onde rimane viva la tendenza ad un rinnovarsi della contrazione, mentre nei parkinsoniani manca questo allungamento riflesso.

La tabes (tipo astenico), infine, si segnala per un falso ritmo d'innervazione dovuto in parte ad una precoce innervazione degli antagonisti, ma a decorso lentissimo e anche ad una completa mancanza del contraccolpo nell'estensione e nella flessione. Perciò i movimenti divengono imprecisi, bruschi e senza forza, poichè, come dimostra il Lewy, la forza di un movimento non dipende dal così detto tono dei protagonisti, ma dal grado di tensione che ad essi viene impresso dagli antagonisti, per mezzo del comune braccio di leva. Ora quando l'arresto antagonistico raggiunge valori così bassi, quali si hanno negli astenici, e rispettivamente nei tabici, allora l'innervazione correlativa non trova alcun punto di appoggio, poichè il muscolo deve trovarsi in un dato stato di tensione per ottenere un riflesso compensatorio. Se uno di questi movimenti colpisce un muscolo rilassato, non si ha mai questa tensione: il muscolo si allunga ma non si tende.

Analizzando questi reperti l'autore fa notare che, sebbene le curve dei parkinsoniani rivelino un disturbo dei componenti cinetici centrali accanto a quello del tono muscolare, pur tuttavia il concetto clinico della rigidità solo in parte si basa su una rigidità muscolare; ad essa contribuisce anche una acinesia a tipo centrale simile a quella che si riscontra nei cosidetti riflessi tonici e nella ipnosi. Queste acinesie possono essere iper- o ipotoniche; in quelle della malattia di Parkinson si tratta di una scomparsa (dovuta a lesione del paleostriato) dei numerosi movimenti associati (e quasi invisibili), che accompagnerebbe ogni pensiero ed ogni impulso.

Gli stretti rapporti fra i processi cinetici e quelli tonico-muscolari, sarebbero dimostrati dalla dipendenza dell'esecuzione del movimento dall'atteggiamento del corpo quale precede il movimento stesso: la distribuzione degli impulsi motori ai vari muscoli dipende infatti dal tono posseduto da essi. La distribuzione degli stimoli è dunque una quistione di distribuzione del tono; però la tensione, fondamento del tono, può dipendere sia da processi endomuscolari, sia da una tensione passiva del muscolo. E poichè i muscoli dello scheletro hanno, già normalmente, una certa tensione, dipendente anche dal muscolo antagonista, così è dalla loro fissazione rispetto alle ossa che riesce determinato il reciproco comportamento degli antagonisti. Questa parte della reciprocità non è prodotta da un'induzione centrale, ma è dovuta, con meccanismo periferico, alla cresta delle ossa. Se la contrazione frenatrice antagonista interviene quando il movimento ha raggiunto la sua massima velocità, si ha un brusco arresto, per cui l'osso viene lanciato indietro; qui dunque si rende apprezzabile l'elasticità degli antagonisti, uno dei componenti principali del tono. Perciò se negli emiplegici il colpo di rimbalzo è rinforzato, questo si dovrebbe attribuire, almeno in una massima parte, ad un aumento o ad una soverchia precocità della elasticità, cioè ad una errata regolazione del tono.

Il confronto fra i disturbi (motori) dei Parkinsoniani e quelli di pazienti affetti da lesioni circoscritte dello striato (emorragie) dimostra, secondo il Lewy, che, nei primi, oltre alla componente striata ne sussiste anche una dovuta a lesione sperimentale di ambo i lenticolari nelle scimmie. Nei Parkinsoniani infatti sembra che (anche nei casi più tipici) siano coinvolti nel processo morboso parte dei cordoni posteriori, il talamo, il cervelletto, la corteccia frontale, ed a volte anche le vie piramidali. La cinesi ha sede, anche nell'uomo, più specialmente nel cervelletto e nello striato; e solo assai più tardi, nello sviluppo ontogenetico, vi partecipa la corteccia cerebrale. È dimostrato che l'innervazione extrapiramidale, anche negli animali più elevati, dipende in misura molto limitata dalla corteccia cerebrale; poichè la massima parte degli impulsi partiti dalla pelle, dai muscoli, dai legamenti, dalle articolazioni, raggiungerebbe lo striato; e oltre ciò sprigionandosi dagli organi interni percorrerebbe le vie spino-cerebellari per portarsi al cervelletto ed al talamo, per trasformarsi, a traverso il nucleo rosso, in motilità dei muscoli striati, e nell'ipotalamo — rispettivamente nel nucleo vegetativo della Oblongata — in funzione della glandola e di certi muscoli lisci. Usando una similitudine, lo striato si trova rispetto a questo sistema come un risonatore accessorio. Se il cervelletto sulla cui superficie si accumulano gli stimoli sensitivi viene rassomigliato ad un accumulatore, lo striato potrebbe esserlo ad un distributore, ed in parte anche ad un reostato: il cervelletto rafforza l'innervazione motoria, lo striato la diminuisce. Secondo questa concezione dell'autore, tutti i movimenti del sistema motorio extrapiramidale potrebbero essere considerati di natura riflessa. Animali provvisti del solo sistema extrapiramidale possono rispondere esclusivamente a stimoli. I movimenti istintivi sarebbero quindi esclusivamente extrapiramidali e solo dopo l'acquisto delle vie cortico-motorie sussiste la possibilità di una motilità attiva. Tuttavia le esperienze cliniche sugli emiplegici dimostrano che anche nell'uomo, malgrado la importanza delle vie extrapiramidali, pure un gran numero di movimenti, iniziati corticalmente, vengono poi condotti a termine dal sistema extrapiramidale (motorio). Ecco perchè nella malattia di Parkinson la sola via piramidale rimasta integra si dimostra insufficiente alla esecuzione armonica dei movimenti.

Applicando al movimento lo schema dell'aprassia di Liepmann, si giunge a rappresentare una formula dei movimenti; ad essa si possono riferire disturbi dovuti ad interruzione di determinate parti, e che sono caratteristici per le modificazioni patologiche della cinesi. L'interruzione delle connessioni corticali degli impulsi innervatori, mantenendosi integra l'innervazione sotto-corticale, riproduce il quadro della emiplegia, mentre l'interruzione delle vie sottocorticali con conservazione della connessione motoria corticale, ci dà il quadro delle manifesta-

zioni tabiche. Nelle malattie dello striato può aversi una dissociazione del complesso di una parte dell'innervazione, per cui una serie di movimenti parziali, come pure l'equilibrio del tono non è più possibile. Mentre le tre accennate forme di disturbi motori si svolgerebbero secondo il tipo dell'aprassia ideatoria, invece la corea e l'atetosi sarebbero simili all'aprassia motoria, cioè i processi psichici sarebbero normali, ma gli arti eseguirebbero movimenti per conto loro, non corrispondendo più i movimenti parziali di qualsiasi muscolo al complesso dei movimenti generali.

Nel X capitolo in cui discorre « dell'importanza del reperto anatomo-patologico per l'etiologia e per la diagnosi differenziale della paralisi agitante », il Lewy conferma quanto già enunciò il Nissl, cioè che nessuna lesione cellulare (del sistema nervoso) è specifica per una data malattia. Ed invero dopo avere brevemente riassunto le lesioni delle cellule nervose constatate nella paralisi agitante (e descritte nel precedente capitolo) egli afferma che le lesioni trovate in questa malattia, sopratutto per quanto concerne il paleostriato, sono nella massima parte di natura senile, quantunque presentino qualche differenza, a seconda che la malattia sia insorta nel presenio o dopo i 70 anni. Passa quindi a circoscrivere meglio il suo concetto di senilità e di presenilità, discriminando i processi involutivi primari del sistema nervoso centrale (cioè che si manifestano fin dall'inizio con una atrofia (abiotrofia)), da quelli — secondari — che dopo aver colpito prima un altro organo, quale p. es., la tiroide, coinvolgono solo più tardi il cervello. L'autore rileva anche come a seconda che l'una o l'altra delle glandole a secrezione interna sia colpita in questa seconda forma di processi, il quadro clinico possa assumere caratteristiche differenti, in quanto vengano colpiti a preferenza ora il sistema circolatorio connettivale, ora la glia, ed ora infine le cellule gangliari. Le varie strutture possono, a loro volta, presentare differenze apprezzabili nel tipo delle loro lesioni e starebbero in un certo rapporto con le variazioni del quadro clinico, in quanto potrebbero essere addebitate sia alla speciale localizzazione nelle varie parti del cervello, sia al diverso prevalere delle concomitanti lesioni in altri organi endocrini, p. es. nella tiroide, nella capsula surrenale o nell'ipofisi.

Passando quindi alla diagnosi differenziale rispetto alle altre varie malattie che possono venire in questione, il Lewy rileva che nella paralisi agitante sono rarissime le lesioni vasali e che anzi può valere ad escluderla il constatare, p. es., uno état lacunaire. A questo proposito l'A. viene a discutere l'essenza dei processi arteriosclerotici e di quelli senili, e tende a differenziare nei primi più tipi, dovuti forse ad una diversa reazione degli individui ad un unico agente morbigeno. La forma di paralisi agitante dovuta a processi arteriosclerotici sarebbe dunque caratterizzata da un prevalere delle lesioni vasali diffuse irregolarmente, e la sindrome in parola potrebbe ravvicinarsi alle forme del così detto parkinsonismo accidentale, che può aversi, p. es., in varie malattie infettive in seguito a granulomi o a blastomi localizzati nei gangli della base.

Nelle malattie infettive si trovano spesso segni di alterazioni acute nei gangli basali, ciò che esclude il m. di Parkinson. Però questa diagnosi istologica è difficile, specie se la morte del parkinsoniano è avvenuta per una pneumonite *ab ingestis*. Ancor più difficile può riuscire la diagnosi istologica rispetto al parkinsonismo postencefalitico, quantunque il Lewy abbia notato in questa malattia un prevalere delle lesioni della substantia nigra, la tendenza delle medesime ad estendersi alla capsula interna, in antitesi al loro scarseggiare nel cerebello (specie nelle parti mediali) ed un'infiltrazione vasale, accompagnata da linfociti. Rispetto alla sclerosi a piastre, la differenziazione anatomo-patologica per la diagnosi sarà facile, ricordando che i focolai in questa malattia hanno il carattere di vere cicatrici gliali, che in essi i cilindrassi sono male colorabili e che l'infiltrazione linfocitaria è costante.

Anche nella paralisi progressiva che potrebbe simulare una paralisi agitante, può avere valore differenziale il reperto delle lesioni della corteccia cerebrale, la presenza della spirochete pallida e la integrità della tettonica del pallido.

Nella chorea si nota una colorazione più oscura del paleostriato ed un relativo pallore del neostriato, contrariamente a quanto si vede nella paralisi agitante; oltre

ciò possono rimanere nella prima integri gli elementi cellulari del nucleo basale, che sono invece degenerati (massime in grasso) nella seconda. Nelle forme acute e croniche della chorea poi gli elementi cellulari neostriati appaiono in un così detto stato irritativo, in quanto si constatano rigonfiamento del protoplasma e del nucleo, ingrossamento del nucleolo, ipercolorabilità dei dendriti, degenerazione vacuolare ed oltre ciò lesioni del II e del IV strato della corteccia cerebrale. L'A., quindi, ne conclude che si tratta di una forma di reazione rispetto a determinati agenti nocivi tipica non per il processo morboso ma per le qualità delle cellule.

La diagnosi differenziale più difficile è quella che s'incontra rispetto alla malattia di Wilson e alla pseudosclerosi. In questa ultima prevarrebbero, secondo l'A., i processi progressivi a carico dei nuclei della glia; nella paralisi agitante invece dominano quelli regressivi, ed una notevole proliferazione gliare con scomparsa dei grossi elementi neostriati. Il nucl. basalis, i nuclei vegetativi e le cellule della corteccia cerebrale si presentano nella pseudosclerosi integri o almeno non tanto lesi come nel Parkinson. Della malattia di Wilson infine sarebbero caratteristici grossi focolai cisti-simili.

L'autore dà fine a la sua opera magistrale (quanto diversa da altre del genere pubblicate di recente da noi!) con un interessantissimo capitolo (l'XI) dal titolo: «Tentativo di una patogenesi della paralisi agitante». In esso osserva come dai reperti clinici e sperimentali si inferisca che malattie della tiroide e delle paratiroidi producono speciali alterazioni nelle cellule gangliari, quali la modificazione dell'apparato fibrillare, l'accumulo di sostanze lipoidi e così via. Modificazioni sì fatte somigliano a quelle riscontrate dall'Alzheimer nella corteccia cerebrale dei vecchi. L'A. ne deduce che l'atrofia senile della tiroide e delle paratiroidi deve considerarsi come causa vera dell'insorgere di speciali lesioni del parenchima cerebrale e dei tessuti del corpo. Conferma egli così i risultati delle indagini del Brugsch, il quale aveva mostrato il valore delle modificazioni senili di dette due glandole per quanto concerne la genesi di speciali lesioni delle cellule nervose.

La localizzazione delle lesioni caratteristiche nello striato, quali si osservano nella paralisi agitante, è spiegata, secondo l'autore, da un lato, tenendo conto delle speciali condizioni della irrorazione sanguigna di siffatta regione, dall'altro lato dai speciali rapporti che legano, a modo di concatenazione vitale, il fegato al corpo striato (un vero e proprio symplasma) ed ai gangli vegetativi del mesencefalo. Le lesioni primarie di uno degli elementi di questa «catena seriale vitale» sarebbero capaci di produrre lesioni secondarie negli altri organi legati alla serie. Le ricerche dell'A. provano che appunto malattie primarie del fegato possono creare un locus minoris resistentiae negli organi di questa serie (degenerazione epato-lenticolare). Il cervello presenterebbe perciò una maggiore facilità a ricevere gli agenti infettivi e risentire di più i disturbi del ricambio materiale; e ciò avverrebbe con ancor maggiore facilità per il sussistere delle speciali condizioni circolatorie più sopra accennate.

Tutto sommato, nella genesi della paralysis agitans, sarebbe una malattia epatica che preparerebbe il terreno a lesioni le quali dovrebbero manifestarsi in secondo tempo in speciali regioni cerebrali. L'atrofia delle tiroidi e delle paratiroidi e delle altre glandole a secrezione interna e i consecutivi disturbi del ricambio colpirebbero il parenchima nervoso appunto in dette regioni, e queste a loro volta darebbero con la loro disfunzione le sindromi caratteristiche. Questo prodursi di lesioni specifiche del parenchima, in sedi determinate del sistema centrale nervoso, darebbe luogo in ultima analisi al quadro clinico della paralisi agitante.

Tale, nei limiti del possibile, il riassunto di quanto di più importante il Lewy espone nel suo trattato. Eppure credo di avere riportato una minima parte delle osservazioni, e dei risultati tratti dalle originali ricerche che ne fanno prezioso il volume. E se è pur vero che «habent sua fata libelli» non vi ha dubbio che il libro del Lewy è destinato a fare epoca nella storia delle malattie dello striato.

Roma, nel settembre del 1923. Prof. G. MINGAZZINI.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. resp.

Anno XXXI Roma, 1° Febbraio 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - P. MINO: *Ricerche sull'autoagglutinazione dei globuli rossi nell'uomo.* — II. - A. ESPOSITO: *Sugli allegati mutamenti artificiali dei gruppi sanguigni.* — III. - E. BENEDETTI: *Sull' azione agglomerante a freddo dei sieri. Rapporti fra agglomeramento, auto- ed isoagglutinazione ed impilamento dei globuli rossi.* — IV. - C. VERDINA: *Ricerche sul valore clinico della "reazione sulla velocità di precipitazione dei globuli rossi" nella tubercolosi polmonare.* — V. - A RONCHI e L. SABATINI: *Sulla reazione leucocitaria digestiva nel lattante e sulla presenza di leucolisine nel sangue durante il periodo leucopenico digestivo.*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO.
Prof. F. MICHELI, direttore

Ricerche sull'autoagglutinazione dei globuli rossi nell'uomo.

Dott. PROSPERO MINO, assistente vol.

(*Continuazione e fine; vedi fasc. 11 del 1923*).

Le seguenti ricerche sono state eseguite su numerosi individui ricoverati nelle sale della Clinica Medica Generale per cause diverse e nei quali sono compresi perciò casi di malattie ad andamento acuto e ad andamento cronico, casi nei quali esistevano elevazioni termiche e casi d'apiressia completa. È pure stato esaminato un certo numero di individui che sono da ritenersi somaticamente sani. Si sono anche esaminati alcuni casi di gravidanza avanzata.

L'indagine, rivolta a determinare se il siero in esame presentasse fenomeni di autoagglutinazione, veniva eseguita saggiando il potere agglutinante del siero verso i proprii globuli e verso globuli di altri individui dello stesso gruppo e verso globuli inagglutinabili (gruppo I).

Il siero veniva saggiato puro e diluito, allo scopo di distinguere i fenomeni di pseudo-agglutinazione da impilamento da quelli di agglutinazione

vera. Nei casi nei quali era presente in modo assai spiccato il fenomeno generale della riunione dei globuli rossi in ammassi compatti, vennero eseguite le ricerche atte a mettere in evidenza la presenza di vere agglutinine.

TECNICA. — Il sangue veniva prelevato da una vena del braccio, senza provocare stasi, in quantità piuttosto abbondante, raccogliendolo in provette sterili e messo immediatamente a sierare a temperatura costante di 25°-27°. Dopo 4-5 ore venivano eseguite le ricerche.

Il siero residuante, raccolto (sterilmente) in pipette di vetro chiuse alla fiamma, veniva conservato in ghiacciaia. I globuli rossi venivano prelevati dal dito immediatamente prima di procedere all'esame (raccogliendone poche goccie in soluzione fisiologica) e lavati due volte con soluzione fisiologica.

La ricerca dell'eventuale autoagglutinazione era preceduta dal riconoscimento del gruppo sanguigno dell'individuo in esame, fatta determinando sia gli agglutinogeni dei globuli rossi, in confronto di sieri noti del gruppo III (agglutinina α) e del gruppo II (agglutinina β) sia le agglutinine del siero in esame in confronto di globuli rossi di gruppo noto (II e III). La ricerca veniva eseguita col metodo dell'esame microscopico del preparato in goccia pendente (57).

La determinazione dell'eventuale agglutinazione veniva eseguita:

1 *microscopicamente:* Globuli rossi raccolti immediatamente prima e lavati due volte, venivano centrifugati a fondo in soluzione fisiologica, in tubetto a punta, allontanando quindi tutto il liquido colla decantazione e togliendo per quanto possibile le traccie residue di liquido con finissimi fili di vetro. Il sedimento di globuli rossi così prosciugato veniva conservato nel fondo del tubetto ben chiuso ed usato subito, o ad ogni modo non oltre un'ora.

Con una sottile ansa di platino si portava una traccia di tale sedimento nel siero preparato sul vetrino copri-oggetti mescolando in modo da formare una buona sospensione. Si otteneva così di evitare una diluizione di qualche importanza del siero, che come è noto, modifica il potere impilante.

Il vetrino veniva poi subito capovolto su un copri-oggetti per osservazione in goccia pendente, ben spalmato di vasellina gialla ai bordi per evitare l'essicamento.

Il siero veniva usato puro, e diluito a 1 : 2-1 : 3-1 : 4 con soluzione fisiologica. Su ogni vetrino venivano disposte tre goccie (con ansa di platino a piccolo occhiello) possibilmente eguali, come pure si aveva cura di sospendervi una quantità press'a poco uguale di globuli rossi.

L'osservazione veniva fatta al microscopio, dopo 1/2 ora, dopo 1 ora e dopo 2 ore o anche più, alla temperatura ordinaria (14-17 gradi).

2 *macroscopicamente:* Si è usato il metodo seguito da Widal. 10 goccie di siero vengono deposte in un vetrino da orologio o più convenientemente in una delle solite capsule di porcellana in serie, e vi si aggiunge una goccia di sedimento di globuli rossi freschi e lavati. Si osserva dopo 15'-30'.

Le *prove di assorbimento* della eventuale autoagglutinina vennero eseguite nel modo seguente:

1) *Globuli in eccesso di siero.*

Il sedimento prosciugato quanto più è possibile di una quantità di globuli lavati due volte corrispondente a 0.1 cc. di sangue viene sospeso in un eccesso

di siero (1 cc.). Si tiene per 1/2 ora a 0°, in ghiaccio fondente. Si formano di solito abbondanti fiocchi che si raccolgono sul fondo del tubetto. Si centrifuga in mantello di ghiaccio. Si decanta il siero, si risospende il sedimento in abbondante soluzione fisiologica a 0° servendosi di un sottile filo di vetro come agitatore e si centrifuga di nuovo in mantello di ghiaccio. Il sedimento viene lavato una seconda volta allo stesso modo.

Il sedimento così ottenuto viene sospeso in 0.1 cc. di soluzione fisiologica agitando la sospensione per 15' a 45° in bagno-maria, poi si centrifuga rapidamente in mantello di acqua a 45°.

Si esamina quindi se il liquido di digestione così ottenuto messo a reagire con gli stessi globuli rossi provochi agglutinazione.

2) *Eccesso di globuli in poco siero.*

Sedimento prosciugato di globuli in eccesso si mescola con 0.1 cc. di siero. Si ripete l'esperienza come sopra, tenendo 1/2 ora in ghiaccio, lavando due volte a 0°, estraendo con 0.1 cc. di soluzione fisiologica e centrifugando a 45°.

Il liquido centrifugato viene quindi esaminato circa il suo potere agglutinante verso gli stessi globuli rossi.

3) 0.1 cc. di siero si unisce al sedimento prosciugato di globuli corrispondenti a 0.2 cc. di sangue e si tiene 1 ora a 0°. Si esamina se esiste come di norma formazione di pile o di ammassi di globuli. Si centrifuga in mantello di ghiaccio.

Al siero si aggiunge una seconda porzione uguale di globuli (freschi) si verifica se esiste formazione di pile o di ammassi di globuli. Si ripete la prova aggiungendo al siero centrifugato a 0 gradi, una terza e una quarta porzione di globuli freschi.

Ricordiamo ancora che tutti i vetri usati nelle ricerche devono essere accuratamente puliti. Subito prima dell'uso si lavano ancora con alcool, poi con etere, e si passano alla fiamma (Bunsen). Come soluzione fisiologica abbiamo adoperato una soluzione di cloruro di sodio al 0.85 % in acqua distillata di recente, e conservata in recipienti di vetro (tipo-Iena).

***

Diamo qui i risultati ottenuti.

I segni usati stanno ad indicare l'aspetto rilevabile microscopicamente in quanto esista o non riunione di globuli in ammassi o in pile, oppure i globuli rossi siano uniformemente sospesi nel liquido.

Abbiamo perciò fatto uso di segni convenzionali, indicando con ∧ la presenza di disposizione a pile più o meno intensa e con + in generale la riunione in ammassi di globuli rossi. Il segno — indica la mancanza di pile o di ammassi. Non abbiamo ritenuto necessario usare anche un segno che indicasse se gli ammassi del globuli rossi presentassero o non carattere di pseudoagglutinazione.

Data la disposizione delle nostre ricerche tale dato risulta senz'altro dal comportamento del siero verso la diluizione.

Sono riuniti in un quadro sinottico i casi nei quali si è riscontrato un potere impilante normale, mentre vengono riportati più estesamente quelli che

Numero	Data	Nome	Gruppo sanguigno	Diagnosi	Esame microscopico			Esame macroscopico
					Siero puro	dil. 1 : 2	dil. 1 : 3	
1	13-12-1922	B. Enrico	II	Febbre melitense	Λ Λ —	Λ —	— —	
2	16-12-1922	C. Giovanna . . .	I	Anemia grave. Sifilide in periodo terziario	Λ +	— —	— —	
3	1-1-1923	M. Regina	II	Anemia luetica	Λ Λ Λ +	Λ +	— —	
4	12-1-1923	S. Angela	II	Glomerulo nefrite	Λ Λ Λ +	— +	— —	
5	12-1-1923	A. Teresa	II	Stenosi mitralica	Λ Λ Λ +	— +	— —	Negativo
6	23-1-1923	C. Anna	II	Stenocardia	Λ Λ +	— —	— —	
7	3-2-1923	R. Fedele	II	Esiti di meningite cerebro spinale con idrocef.	Λ Λ + +	— +	— —	Negativo
8	3-2-1923	P. Filippo	II	Miocardite cronica	Λ Λ Λ + + +	— + +	— —	
9	11-2-1923	M. Teresa	I	Miocardite	Λ Λ Λ + +	Λ +	— —	Negativo
10	20-2-1923	B. Luciano. . . .	III	Anemia perniciosa in luetico	Λ Λ + +	— +	— —	
11	4-3-1923	P. Ida	II	Albuminuria	Λ Λ + +	— +	— —	
12	4-3-1923	G. Teresa	II	Reumatismo articol. con endocardite	Λ Λ Λ —	Λ —	— —	
13	2-4-1923	A. Anna	II	Neurosi	Λ Λ —	+ +	— —	
14	9-4-1923	B. Luigia	III	Endocardite	Λ Λ Λ + + +	Λ +	— —	
15	12-4-1923	P. Lucia	III	Nefrite cronica	Λ Λ Λ + +	— +	— —	
16	17-4-1923	F. Edvige	II	Leucemia secondaria di tipo clorotico	Λ +	Λ +	— —	
17	17-4-1923	P. Maria	I	Menorragia	Λ Λ Λ —	Λ +	— —	Negativo
18	17-4-1923	D. Maria.	I	Postumi di encefalite	Λ Λ Λ + +	Λ +	— —	Negativo
19	28-4-1923	A. Anna	II	Glicosuria	Λ Λ Λ +	— —	— —	
20	29-4-1923	R. Dolores	II	Postumi di encefalite letargica	Λ Λ Λ +	— +	— —	Negativo
21	11-5-1923	G. Vincenzo . . .	I	Linfogranulomatosi generalizzata	Λ Λ +	Λ +	— —	
22	6-6-1923	C. Teresa	I	Tabe	Λ Λ +	— —	— —	
23	4-6-1923	M. Giuditta . . .	III	Nevrosi	Λ Λ +	— —	— —	
24	7-6-1923	R. Maria	I	Glomerulo-nefrite	Λ Λ Λ + +	Λ +	— —	
25	15-6-1923	D. F.	II	Orticaria	Λ Λ + +	— —	— —	
26	3-2-1923	T. Ernesta	I	Sclerosi apicale	Λ Λ	—	—	
27	20-2-1923	C. Luigia	II	Polmonite lobare a risol. ritardata	Λ Λ Λ +	Λ Λ + +	— +	
28	23-5-1923	F. Margherita . .	II	Broncopolmonite	Λ Λ Λ +	Λ +	— +	
29	2-6-1923	N. Antonietta . .	II	Tubercolosi polmonare	Λ Λ Λ +	— —	— —	Negativo
30	5-6-1923	P. Francesca . . .	I	Bronchite catarrale	Λ Λ +	— —	— —	
31	11-6-1923	R. Emma	II	Sclerosi apicale	Λ Λ Λ + + +	Λ +	— —	Negativo
32	16-12-1922	D. Luigia	III	Carcinoma gastrico con diff. periton.	Λ Λ + +	— —	— —	
33	6-6-1923	V. Antonio	II	Carcinoma gastrico con metast. multip.	Λ Λ Λ + +	Λ +	— —	
34	30-6-1923	B. Teresa	I	Carcinoma gastrico	Λ Λ +	— +	— —	Negativo
35	12-12-1922	C. Giovanni . . .	I	Ittero emolitico familiare	Λ Λ + + +	Λ +	— —	Negativo
36	13-12-1922	C. Anna	II	Ittero emolitico familiare	Λ Λ Λ + +	— —	— —	Negativo
37	21-5-1923	B. Placido	I	Ittero emolitico familiare	Λ Λ Λ + +	Λ +	— —	Negativo
38	16-6-1923	P. Luigi	I	Ittero emolitico acquisito	Λ Λ Λ +	— —	— —	Negativo

hanno presentato fenomeni microscopicamente e macroscopicamente vicini alla vera agglutinazione.

N. 39. — 15 dicembre 1922. Letto 18, donne: Pasq. Maria.
Gruppo I: Leucemia mieloide.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ + +
» 1:3	— +
» 1:4	— +

Esame macroscopico. — Dopo pochi minuti aspetto granuloso di polvere di mattone.
Risultato. — Con siero puro si ottiene aspetto macroscopicamente e microscopicamente assai prossimo alla vera agglutinazione. Scompare colla diluizione del siero.

N. 40. — 9 aprile 1923. Letto 4, uomini: Dem. Domenico.
Gruppo II: Anemia in luetico.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ +
» 1:3	— —
» 1:4	— —

Con globuli di altri individui dello stesso gruppo. Glob. 26 donne:

puro	Λ Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ + +
» 1:3	Λ +
» 1:4	— —

Con globuli inagglutinabili. Glob. 2 donne:

puro	Λ Λ +
dil. 1:2	— —
» 1:3	— —
» 1:4	— —

Risultato. — Con i globuli proprii impilamento un poco più forte del normale. Assai più intenso con globuli di altro individuo dello stesso gruppo, così da assumere l'aspetto di vera agglutinazione. Scompare colla diluizione.

N. 41. — 3 gennaio 1923. Letto 8, donne: Ramb. Francesca.
Gruppo III: Lue in periodo secondario.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ Λ +
dil. 1:2	Λ —
» 1:3	Λ —
» 1:4	— —

Siero con globuli inagglutinabili.

Con glob. 6 uomo.	Ri . . . Ferdinando	Con glob. C. F.
siero puro	Λ Λ Λ + + + +	Λ Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ Λ + +	Λ Λ +
» 1:3	Λ +	— +
» 1:4	— +	— —

Esame macroscopico. — Con globuli proprii: I globuli rossi cadono al fondo in modo uniforme e si sollevano facilmente collo scuotimento.
Con globuli inagglutinabili, gruppo I. 6 uomo, R. Ferdinando.
Dopo 10' si formano fiocchi evidenti e persistenti che dànno al preparato l'aspetto di sospensione di polvere di mattone.

Prove di assorbimento. — Siero 8 donne con globuli. 6 uom., R. Ferdi.:

1) globuli in eccesso di siero.

Il liquido di estrazione non presenta potere agglutinante per i globuli. 6 uom., R. Ferd.

2) eguale risultato negativo;

3) il siero 8 d. ripetutamente trattato con successive quantità e globuli 6 uom.; conserva sempre il potere di disporli in grosse zolle compatte, che simulano vera agglutinazione.

Risultato. — Il siero 8 donne, Ram. Francesca impila bene i proprii globuli e quelli inagglutinabili C. F. ma più fortemente ancora impila i globuli, 6 uom., R. Ferdin. Nel siero puro si ottiene con questi globuli un quadro microscopicamente e macroscopicamente assai simile a quello della vera agglutinazione. Notiamo che la determinazione del gruppo al quale appartiene il sangue 6 uom., R. Ferdin., è stata controllata saggiando i globuli con numerosi sieri α e β, e le proprietà agglutinanti del siero con globuli rossi di gruppi noti.

Il siero 8 donne presenta quindi forte potere impilante per qualche qualità di globuli rossi, ma nessun potere autoagglutinante.

N. 42. — 25 gennaio 1923. Letto 18, donne: Brach. Teresa.
Gruppo IV: Pericardite, lue congenita.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ +
» 1:3	— +
» 1:4	— —

Con globuli di altri individui di altri gruppi:

	9 donne II	8 donne III	4 donne I	13 donne II
puro	Λ Λ Λ + +	Λ Λ Λ +	Λ Λ +	Λ Λ Λ + +
dil. 1:2	Λ Λ +	Λ +	Λ +	Λ Λ +
» 1:3	Λ +	— —	— —	Λ +
» 1:4	— +	— —	— —	— +

Esame macroscopico. — Con globuli proprii e glob. 9 donne e 13 donne si formano granuli grossi rossastri, simili a polvere di mattone.
Prove d'assorbimento: 1) negativa.

Risultato. — Macro e microscopicamente aspetto assai vicino alla vera agglutinazione. Scompare colla diluizione.

N. 43. — 24 maggio 1923. Letto 1, donne: Clet. Marianna.
Gruppo III: Lue in periodo terziario.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ Λ Λ +
» 1:3	Λ +
» 1:4	— +

Esame macroscopico. — Si formano grossi fiocchi rossastri. Il preparato assume l'aspetto di sospensione di polvere di mattone.

Risultato. — Microscopicamente e macroscopicamente con siero puro aspetto simile a quello dell'agglutinazione vera.
Scompare con diluizione superiore a 1:4.
N. 44. — 14 gennaio 1923. Letto 14, donne: Cer. Pasqualina.
Gruppo II: Meningite.

Esame microscopico. —

Siero con globu liproprі:		Con globuli inagglutinabili:	
puro	Λ Λ Λ + +	puro	Λ Λ Λ +
dil. 1 : 2	Λ Λ + +	dil. 1 : 2	Λ Λ + +
» 1 : 3	Λ +	» 1 : 3	— +
» 1 : 4	— +	» 1 : 4	— +

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossi rossastri. Aspetto di polvere di mattone.

Risultato. — Macroscopicamente e microscopicamente aspetto simile alla vera agglutinazione.
Scompare colla diluizione.

N. 45. — 24 maggio 1923. Letto 7, donne: Vecc. Anna.
Gruppo I: Setticemia da endometrite.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

traccie	Λ Λ Λ + + +
dil. 1 : 2	Λ Λ + +
» 1 : 3	Λ Λ +
» 1 : 4	+

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossi rossastri, simili a polvere di mattone, con globuli proprii e con globuli di altro individuo dello stesso gruppo.
Prove di assorbimento: 1) negativa; 2) negativa.
Risultato. — Con siero puro si ottiene macro- e microscopicamente aspetto simile a quello della vera agglutinazione. Scompare colla diluizione superiore a 1 : 4.

N. 46. — 6 aprile 1923. Cas. Enrico.
Gruppo II: Endocardite lenta.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + + + +
dil. 1 : 2	Λ Λ + +
» 1 : 3	Λ +
» 1 : 4	— +

Risultato. — Microscopicamente aspetto di vera agglutinazione. Scompare colla diluizione.

N. 47. — 2 aprile 1923. Letto 7, donne: Mont. Agostina.
Gruppo I: Ileotifo.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ + + + +
dil. 1 : 2	Λ Λ + + +
» 1 : 3	Λ +
» 1 : 4	— +

Con globuli di altri individui dello stesso gruppo:

	con glob. 12 donne	8 donne	2 donne
puro	Λ Λ + + + +	Λ Λ + +	Λ Λ Λ +
dil. 1 : 2	Λ + + +	Λ +	Λ +
» 1 : 3	— +	— —	— —
» 1 : 4	— —	— —	— —

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossi, rossastri. Il preparato presenta aspétto di sospensione di polvere di mattone.

Prove di assorbimento: 1) negativa.

Risultato. — Con siero puro macroscopicamente e microscopicamente aspetto simile alla vera agglutinazione. Scompare con la diluizione.

N. 48. — 11 dicembre 1922. Letto 23, donne: Mac. Eugenia (anni 46). Gruppo IV: Ileotifo in convalescenza.

Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ + +
» 1:3	— +
» 1:4	— +

Esame macroscopico. — Dopo pochi minuti il preparato presenta aspetto granuloso, quasi di sospensione di polvere di mattone, assai simile macroscopicamente a quello che si osserva in caso di vera agglutinazione.
Risultato. — Aspetto simile a quello della vera agglutinazione. Scompare colla diluizione.

N. 49. — 29 gennaio 1923. Letto 20, donne: Ber. Maria.
Gruppo I: Ileotifo.

Esame microscopico. —

Siero con glubuli prorii:		Con glob. di altri individui dello stes o gruppo:	4 d nne	25 donne
puro	Λ Λ + + +	puro	Λ Λ + +	Λ +
dil. 1:2	Λ +	dil. 1:2	— +	— +
» 1:3	— +	» 1:3	— —	— —
» 1:4	— —	» 1:4	— —	— —

Esame macroscopico. — Con globuli proprii: aspetto uniforme. Con 4 donne: granuli finissimi. Con 25 donne: aspetto uniforme.

N. 50. — 3 marzo 1923. Letto 5, donne: Ram. Domenica.
Gruppo I: Peritonite tubercolare.

Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + + +
dil. 1:2	Λ + +
» 1:3	— +
» 1:4	— +

Esame macroscopisco. — Si formano granuli grossi rossastri. Il preparato assume aspetto di sospensione di polvere di mattone.

Risultato. — Con siero puro, macro- e microscopicamente aspetto simile a quello della vera agglutinazione. Scompare colla diluizione.

N. 51. — 12 gennaio 1923. Letto 4, donne: Vol. Angela.
Gruppo II: Peritonite tubercolare.

Esame microscopico. —

Siero con glubuli propri:		Con glob. di altri individui dello stesso gruppo: 14 donne
puro	Λ Λ +	Λ Λ + + +
dil. 1:2	— +	Λ + +
» 1:3	— —	— +
» 1:4	— —	— —

Con globuli inagglutinabili, gruppo I:

	10 donne	6 uomini
puro	Λ + +	Λ Λ + + +
dil. 1 : 2	— +	Λ + +
» 1 : 3	— —	— +
» 1 : 4	— —	— —

Risultato. — Impilamento normale con i proprii globuli. Più intenso con i globuli 14 d. e 6 uom. con i quali si ottiene aspetto assai prossimo alla vera agglutinazione. Scompare colla diluizione oltre 1 : 3.

N. 52. — 30 giugno 1923. Letto 13, donne: Carler. Anna.
Gruppo I: Tubercolosi polmonare.

Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + + +
dil. 1 : 2	Λ Λ + +
» 1 : 3	Λ +
» 1 : 4	— +

Esame macroscopico. — Si formano grossi granuli rossastri. Il preparato presenta l'aspetto di sospensione di polvere di mattone.

Prove di assorbimento: 1) negativa.

Risultato. — Con siero puro si ottiene macroscopicamente e microscopicamente aspetto simile a quello della vera agglutinazione. Scompare colla diluizione.

N. 53. — 11 dicembre 1922. Letto 1, donne: R. Teresa.
Gruppo II: Polisierosite.

Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ +
dil. 1 : 2	Λ —
» 1 : 3	— —

Siero con globuli di altri individui dello stesso gruppo:

	con glob. P. M.	con glob. 9 donne
puro	Λ Λ Λ + + +	Λ Λ Λ + +
dil. 1 : 2	Λ +	Λ —
» 1 : 3	— +	Λ —
» 1 : 4	— —	— —

Siero con globuli inagglutinabili, gruppo I:

	con glob. 20 donne
puro	Λ Λ Λ +
dil. 1 : 2	Λ —
» 1 : 3	— —
» 1 : 4	— —

Risultato. — Impilamento normale per i proprii globuli. Impilamento di intensità varia con diversi globuli. Più intenso per i glob. P. M. con i quali si ottiene microscopicamente aspetto assai prossimo alla vera agglutinazione. Nel siero diluito oltre 1 : 3 disposizione uniforme.

N. 54. — 11 febbraio 1923. Letto 1, donne: Marc. Margherita.
Gruppo I: Peritonite tubercolare.

Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ + + + +
dil. 1 : 2	Λ +
» 1 : 3	— +
» 1 : 4	— —

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossi rossastri. Il preparato presenta aspetto di sospensione di polvere di mattone.
Risultato. — Microscopicamente: impilamento intenso, con aspetto assai prossimo alla vera agglutinazione. Scompare colla diluizione.

N. 55. — 15 giugno 1923. Letto 6, donne: Cas. Irene.
Gruppo II: Stenosi pilorica.

Esame microscopico. —

	Siero con globuli proprii:	Con globuli di altri individui dello stesso gruppo		Con gl. inagglutinabili	
		26 donne	23 donne	7 donne	gruppo I 45 donne
puro	Λ Λ Λ + + +	Λ Λ Λ +	Λ Λ Λ Λ + +	Λ Λ Λ + + + +	Λ Λ Λ +
dil. 1 : 2	Λ + +	Λ +	Λ +	Λ +	Λ —
» 1 : 3	Λ +	— +	— —	— +	— —
» 1 : 4	— —	— —	— —	— —	— —

Esame macroscopico. — Con globuli proprii si formano granuli fini rossastri. Con globuli di gruppo uguale, 12 donne: negativa.
Prove di assorbimento: 1) il liquido di estrazione non contiene sostanze agglutinanti per i globuli 6 donne; 2) il siero trattato ripetutamente con globuli 6 donne conserva sempre forti proprietà impilanti per i globuli 6 donne.

Risultato. — Aspetto microscopicamente assai vicino alla agglutinazione vera. Scompare con la diluizione.

N. 56. — 29 gennaio 1923. Tr. Leonardo.
Gruppo II: Carcinoma gastrico.

Esame microscopico. —

	Siero con globuli proprii:	Con globuli di altri individui dello stesso gruppo:		
		3 donne	5 donne	4 donne
puro	Λ Λ Λ + + +	Λ Λ Λ —	Λ Λ Λ + +	Λ Λ + + +
dil. 1 : 2	Λ + +	Λ —	Λ + +	Λ + +
» 1 : 3	— +	— —	— +	— + +
» 1 : 4	— —	— —	— —	— +

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossi simili a polvere di mattone con i proprii globuli, e con quelli 5 donne e 4 donne. Aspetto uniforme con globuli 3 donne.

Risultato. — Aspetto di vera agglutinazione, che scompare con la diluizione.

N. 57. — 7 novembre 1922. D. Francesco.
Gruppo IV: Carcinoma della mammella.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + +
dil. 1 : 2	Λ Λ + +
» 1 : 3	Λ +
» 1 : 4	— +

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossolani rossastri, con aspetto di sospensione di polvere di mattone.
Risultato. — Macroscopicamente e microscopicamente aspetto di vera agglutinazione, che scompare colla diluizione.

N. 58. — 4 luglio 1923. Letto 21, donne.
Gruppo I: Ascesso cerebellare.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	ΛΛΛ + +
dil. 1:2	Λ +
» 1:3	— +
» 1:4	— +

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossi rossastri. Il preparato presenta aspetto di sospensione di polvere di mattone.

Risultato. — Aspetto simile a quello di agglutinazione, che scompare colla diluizione.

N. 59. — 5 novembre 1922. B. Vittoria.
Gruppo II: Carcinoma uter.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	ΛΛΛ + +
dil. 1:2	Λ + +
» 1:3	Λ +
» 1:4	— +

Esame macroscopico. — Si formano numerosi granuli grossolani con aspetto di polvere di mattone.
Prove d'assorbimento: 1) negativa; 2) negativa; 3) negativa.

Risultato. — Aspetto macro- e microscopico di vera agglutinazione, che scompare colla diluizione.

N. 60. — 12 marzo 1923. Bren. Teresa, anni 24.
Gruppo I: Gravidanza seconda metà ottavo mese.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	ΛΛ + + + +
dil. 1:2	ΛΛ + + +
» 1:3	ΛΛ + +
» 1:4	Λ +

Esame macroscopico. — Si formano granuli rossastri, con aspetto di polvere di mattone.

Risultato. — Aspetto di vera agglutinazione con siero puro. Scompare colla diluizione.

N. 61. — 12 marzo 1923. Brev. Antonietta, anni 25.
Gruppo II: Gravidanza ottavo mese.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	ΛΛ + + + +
dil. 1:2	Λ + + +
» 1:3	— + +
» 1:4	— +

Esame macroscopico. — Si formano granuli grossi, con aspetto di sospensione di polvere di mattone.
Prove d'assorbimento: 1) negativa.

Risultato. — Macroscopicamente e microscopicamente aspetto di vera agglutinazione. Scompare colla diluizione oltre 1:4.
N. 62. — 10 novembre 1922. C. Margherita.
Gruppo II: Gravidanza ottavo mese.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	ΛΛΛΛ + +
dil. 1:2	ΛΛ +
» 1:3	— +
» 1:4	— —

Esame macroscopico. — Granuli fini.

Risultato. — Micro- e macroscopicamente aspetto che si avvicina appena alla vera agglutinazione.

N. 63. — 10 novembre 1922. V. Maria.
Gruppo I: Gravidanza quinto mese.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ Λ + +
dil. 1 : 2	Λ Λ +
» 1 : 3	Λ +
» 1 : 4	— +

Esame macroscopico. — Si formano abbondanti granuli grossolani rossastri.

Risultato. — Aspetto di vera agglutinazione che scompare colla diluizione.

N. 64. — 10 novembre 1922. F. Giuseppina.
Gruppo II: Gravidanza ottavo mese.
Esame microscopico. — Siero con globuli proprii:

puro	Λ Λ Λ + + +
dil. 1 : 2	Λ + +
» 1 : 3	— +
» 1 : 4	— —

Esame macroscopico. — Si formano granuli fini.

Risultato. — Microscopicamente aspetto che ricorda quello della vera agglutinazione scompare colla diluizione.

Esaminando partitamente i risultati ottenuti si constata che in nessuno di questi casi si è in presenza di vera autoagglutinazione. In nessun caso è stato possibile riscontrare nel siero sostanze dotate di potere agglutinante verso i globuli rossi dello stesso individuo, sostanze cioè che si potessero trasferire dal siero stesso in altro liquido colle prove di assorbimento.

Sospendendo nel siero puro di un dato individuo i propri globuli rossi (oppure quelli non isoagglutinabili di altri individui) si è osservato in un certo numero di casi la formazione di ammassi compatti, nei quali non è più rilevabile la struttura a rotoli di monete dei globuli rossi, ottenendosi cioè un quadro assai simile a quello della emoagglutinazione vera.

Ma tale fenomeno diminuiva fortemente di intensità quando il siero venisse diluito con soluzione fisiologica nella proporzione 1 : 2-1 : 3 ottenendosi allora la formazione di ammassi più o meno grandi, costituiti da riunioni di pile di globuli rossi e di pile corte e libere di globuli rossi. Tale aspetto scompariva del tutto quando la diluizione sorpassava la proporzione 1 : 4.

Si tratta in quasi tutti i casi di individui ammalati di forme acute o subacute nelle quali è noto che esistono frequentemente modificazioni dello stato fisico-chimico del siero (plasma) le quali sono state facilmente messe in rilievo dalle ricerche sulla velocità di sedimentazione del sangue. Appartengono a questa serie i casi di gravidanza, di tumori, di polisierosite, di tubercolosi, di sepsi, di leucemia, di sifilide in molti casi dei quali la maggior velocità di sedimentazione del sangue è stata osservata da tempo sebbene sotto forma di un'altra manifestazione, quella della cosidetta crosta flogistica.

Così come si presenta il fenomeno ha dunque stretto rapporto con quello dell'emoimpilamento.

Abbiamo già rilevato in una precedente comunicazione (55) di aver potuto modificare artificialmente il potere impilante di un siero sia nel senso di una diminuzione che di un aumento del potere impilante stesso.

Ricerche eseguite collo stesso indirizzo nei riguardi dell'autoagglutinazione hanno avuto risultato analogo, costante e assai significativo. Ne indichiamo lo schema.

Trattamento con caolino.

2 cc. di un siero che aveva forti proprietà impilanti verso i proprii globuli rossi e quelli di altri individui (non agglutinabili in modo specifico) sono stati trattati con caolino (gr. 2) agitando per due ore. Il siero, filtrato e centrifugato, saggiato con i globuli rossi freschi degli stessi individui dimostrava di aver perduto ogni potere di riunirli in ammassi compatti. Si formavano solamente scarse coppie di globuli, la maggior parte dei quali erano uniformemente disposti.

Trattamento con gelatina e con gomma arabica.

Si aggiunge 1 cc. di soluzione al 10 % di gelatina o rispettivamente di gomma arabica in soluzione fisiologica a cc. 2 di siero, che aveva scarse proprietà impilanti per i proprii globuli e per quelli (non isoagglutinabili) di altri individui. Il siero così trattato, saggiato con globuli freschi degli stessi individui dà luogo alla formazione di ammassi compatti del tutto simili a quelli che si osservano nei sieri naturalmente dotati di tale proprietà, ammassi nei quali non sono rilevabili formazioni di pile di globuli rossi, e simulanti quindi assai da vicino quelli della vera agglutinazione.

Trattamento con lecitina.

L'aggiunta di piccole quantità di una sospensione di lecitina (ottenuta sciogliendo 0.10 di lecitina in pochi cc. di etere, diluendo con cc. 50 di soluzione fisiologica, riscaldando fino ad evaporazione completa dell'etere e filtrando) scioglie completamente o quasi gli ammassi dovuti a pseudoagglutinazione, mentre persistono immutati quelli dovuti a vera agglutinazione. Questa prova, che ha dato buoni risultati anche al Lattes, è stata parecchie volte applicata nei casi esaminati, ottenendosi sempre la scomparsa od una forte diminuzione degli ammassi di globuli rossi.

*

La concordanza di questi risultati conferma quindi a nostro parere doversi ritenere assicurato che il fenomeno da noi osservato di una riunione in ammassi compatti dei globuli rossi sospesi nel proprio siero è da ricondursi allo stesso ordine di fenomeni che costituiscono l'emoimpilamento e non a processi di vera emoagglutinazione.

Quanto abbiamo potuto osservare direttamente non permettte tuttavia di ritenere senz'altro che tutti i fenomeni i quali sono stati descritti col nome di autoagglutinazione debbano essere considerati come dipendenti dal potere emoimpilante più o meno intensificato:

È certo che una gran parte delle osservazioni di cosidetta autoagglùtinazione in molte malattie infettive (malaria, polmonite, sifilide, tripanosomiasi, sepsi, ecc.) sono senz'altro riconducibili a fenomeni di aumento del normale potere impilante del siero, perchè i metodi usati nella ricerca di tale fenomeno sono stati tali da non escludere l'influenza di un tale aumento, specialmente per quanto riguarda la diluizione del siero.

Un altro appoggio a questa interpretazione viene dato dal fatto che precisamente in tali malattie è stata in questi ultimi anni messa in evidenza una particolare proprietà del sangue, cioè l'aumento della velocità di sedimentazione dei globuli rossi. Dati i rapporti che legano questo fenomeno con quello dell'emoimpilamento appare giustificato ritenere che la apparente autoagglutinazione sia da ricondurre a quelle stesse modificazioni che determinano l'aumento della velocità di sedimentazione dei globuli.

Come si è distinta una pseudoagglutinazione da impilamento della vera isoagglutinazione, così è necessario distinguere una *pseudoautoagglutinazione* dalla vera autoagglutinazione.

A tener separati i due fenomeni siamo indotti specialmente dalle osservazioni che si riferiscono alla questione dell'autoagglutinazione nell'ittero emolitico acquisito. È conveniente a questo proposito esaminare la descrizione che il Widal fa del modo col quale si presenta il fenomeno. Ne risulta chiaramente che esso consta di due parti.

« Subito dopo che la goccia di sangue è lasciata cadere nel siero si nota la formazione di piccoli fiocchetti, di granuli fini visibili a occhio nudo e che il miscuglio prende l'aspetto di una sospensione di mattone triturato. Esaminando il preparato a questo stadio si vedono i globuli rossi agglutinati in ammassi voluminosi, tra i quali restano pochi globuli liberi o riuniti in piccole pile ».

Fino a questo punto è lecito ammettere che si possa anche qui trattare di impilamento più forte del normale, perchè l'uso di 10 goccie di siero con una goccia di sospensione di globuli presenta condizioni ottime per l'istituirsi di questi fenomeni, come dimostra anche l'accenno alla presenza di pile da globuli. Ma il Widal continua dicendo che « dopo 10' l'agglutinazione si completa, i granuli si fondono in una pellicola omogenea che cade a fondo. Il siero sovrastante è assolutamente limpido e le scosse impresse al vetrino non riescono a dissociare la pellicola ematica ».

Di fronte ad una descrizione così precisa non è possibile ammettere senz'altro che si tratti di pseudo-agglutinazione.

Infatti le osservazioni macroscopiche che a più riprese sono state fatte nel corso di queste ricerche non si accordano in modo completo alla descrizione ora riferita.

Quando, come più volte abbiamo avuto modo di osservare, si ripete la prova di Widal con un siero fortemente impilante si ottiene precisamente e in modo assai netto e preciso l'aspetto che corrisponde a quello descritto nella prima parte della comunicazione di Widal, più sopra riportata. Si ha cioè la formazione di granuli più o meno fini, che dànno al liquido l'aspetto caratteristico di una sospensione di polvere di mattone. I granuli dopo qualche tempo cadono al fondo, e per lo più il liquido soprastante appare limpido.

Ma se si imprimono leggere scosse al preparato, si vede che facilmente i

granuli stessi tornano a sollevarsi, diminuiscono di volume, il liquido diventa torbido, talora assai finemente torbido. Non avviene cioè la formazione di una vera pellicola omogenea, che non sia possibile distruggere mediante scosse impresse al vetrino.

Se invece si fa la stessa macroscopica usando globuli i quali siano agglutinabili in modo specifico dal siero (vale a dire p. es. siero del gruppo II con globuli del gruppo III o IV) si osservano realmente entrambe le fasi descritte dal Widal, la formazione cioè di granuli rossastri, che dopo 10'-15' si raccolgono sul fondo del vetrino formando una pellicola abbastanza compatta, mentre il siero soprastante è del tutto limpido. Imprimendo leggere scosse al vetrino la pellicola si solleva *in toto*, dimostrandosi notevolmente resistente. Che se tuttavia si riesce a scinderla scuotendo con forza il preparato, si distaccano lembi più o meno grandi, ma non si ottiene mai di avere un liquido uniformemente torbido, come avviene abbastanza facilmente nel caso della pseudo agglutinazione.

Esistono dunque differenze notevoli nel comportamento macroscopico dei due fenomeni, pseudo-agglutinazione e autoagglutinazione come è stata descritta dal Widal nell'ittero emolitico.

Gli AA. che successivamente si sono occupati di questo fenomeno hanno per lo più indicato senz'altro la presenza o l'assenza del fenomeno senza dare informazioni particolari sul suo decorso. Nei casi di ittero emolitico da noi osservati mancava ogni traccia di vera agglutinazione, e mancava pure la formazione di una pellicola con i caratteri ricordati.

Non è possibile perciò concludere in modo categorico sulla natura del fenomeno, dal Widal indicato col nome di autoagglutinazione. Per affermare che si tratti di una vera emoagglutinazione manca un dato sperimentale di grande importanza, cioè la dimostrazione di vere autoagglutinine nel caso singolo, ma tuttavia esistono nel decorso del fenomeno, così come è stato descritto dal Widal, momenti tali da farlo ritenere assai vicino ad una vera emoagglutinazione.

Si può però escludere in modo preciso che si tratti di fenomeni riconducibili senz'altro e solamente a quello che abbiamo indicato col nome di pseudo autoagglutinazione da impilamento, per intensificazione del normale potere impilante del siero.

***

È necessario ancora ricordare qui, dati gli stretti rapporti tra emolisi e agglutinazione, le osservazioni fatte da parecchi autori sull'esistenza di fenomeni di autoemolisi.

Come è noto nella interpretazione di alcune forme di anemie cosidette emolitiche è stato ammesso l'intervento di fattori puramente sierologici, di sostanze aventi natura di anticorpo, capaci di sciogliere i proprii globuli rossi, vale a dire di autoemolisine. Ed è nota la importanza che la scuola francese ha assegnato a tali ipotetiche sostanze nella patogenesi di alcune forme di ittero emolitico dopo l'affermazione di Chauffard e Vincent di aver riscontrato l'esistenza di potere autoemolitico in un ammalato durante un attacco di emoglobinuria con ittero della durata di 4-5 giorni.

Malgrado le osservazioni che successivamente sono state fatte da più parti, si è tuttora lontani dall'ammettere che i fenomeni di autolisi rilevati in tali casi siano da ricondursi realmente all'intervento di vere autoemolisine. Micheli (52) osserva appunto che nessuno degli autori francesi che hanno riferito casi di ittero cosidetto emolisinico ha in modo esauriente analizzato le proprietà della asserita autoemolisina e mette inoltre in rilievo la mancanza di una discriminazione dei fenomeni dovuti alle isoemolisine, contenuto fisiologico del siero, da quelli riferibili a supposte autoemolisine.

In un caso osservato nella Clinica di Eichhorst, clinicamente assai simile a quello di Chauffard e Vincent, non si sarebbe potuto constatare l'esistenza di una vera autoemolisina secondo le affermazioni di Roth (63) che ne ha fatto uno studio accurato, per quanto i risultati delle ricerche possano oggi essere forse diversamente interpretati.

A proposito di tale caso l'A. afferma categoricamente di aver constatato autoagglutinazione, ma siccome non indica in modo preciso la tecnica usata non si può escludere che nel caso in parola potesse trattarsi di pseudo-agglutinazione. Questo è certo, che il Roth non ha dimostrato che la autoagglutinazione fosse realmente dovuta ad una autoagglutinina. Anzi l'A. roprta tale fenomeno, analogamente a quanto egli pensa per lá autoemolisi, non già ad una agglutinina specifica ma ad una particolare alterazione della struttura degli eritrociti.

Che si tratti di autoemolisine vere in due casi osservati da Lüdke (45) pare invece assicurato, mentre manca l'accordo sulla diagnosi di tali ammalati, che qualcuno (Lewin) preferisce riunire a quella forma morbosa ormai ben nota sotto il nome di emoglobinuria parossistica.

Ed è precisamente e solamente (*) negli individui affetti da questa particolare manifestazione morbosa che è finora stato possibile dimostrare in modo preciso l'esistenza di un ambocettore emolitico attivo verso i globuli proprii, cioè di una cosiddetta autoemolisina.

Sui caratteri e sul significato della quale non ci fermiamo, rimandando alla interessante serie di ricerche e di considerazioni, ora ricordata, di Micheli. Poichè consta dai risultati di indagini numerose che l'emolisi (dovuta ad emolisine) è sempre accompagnata da agglutinazione, anche l'autoemolisi della emoglobinuria parossistica dovrebbe essere accompagnata da autoagglutinazione.

Sul comportamento del potere agglutinante del siero nell'emoglobinuria parossistica le osservazioni sono assai scarse.

Non vi accennano gli AA. che dopo Donath e Landsteiner hanno trattato l'argomento. Solamente Micheli ha portato la attenzione su tale fenomeno, a proposito del quale osserva che le autoagglutinine accompagnano costantemente nell'emoglobinuria parossistica gli ambocettori autoemolitici e sono attivate dal raffreddamento e solo dal raffreddamento.

Nel caso di Lüdke, ove in realtà si voglia ascriverlo alla emoglobinuria parossistica, si sarebbe pure osservata autoagglutinazione.

(*) Le osservazioni di Vogt, Frank, Sympson, ecc., sulla presenza di autoemolisine in alcune malattie infettive acute e croniche sono variamente interpretabili, a causa della tecnica usata nelle ricerche.

Abbiamo avuto occasione di esaminare un caso di emoglobinuria parossistica e di studiare più da vicino il comportamento lei fenomeni di autoagglutinazione.

Si trattava di un individuo, Car. Giovanni, malarico e luetico, il quale da parecchio tempo soffriva di attacchi di emoglobinuria, che presentavano chiaro rapporto con l'azione del freddo. Positiva la prova del dito, positiva la prova del raffreddamento parziale del corpo, positivo il reperto di una emolisina con i caratteri tipici della emolisina dell'emoglobinuria parossistica.

Di tale ammalato abbiamo determinato le proprietà del sangue nei riguardi dell'agglutinazione dei globuli rossi, con i criteri differenziali ricordati nei riguardi della pseudo-agglutinazione.

DETERMINAZIONE DEL GRUPPO SANGUIGNO.

Ricerca delle proprietà isoagglutinabili dei globuli rossi.

	Agglutinazione microscop.
Gl. r. Car. con siero gruppo III dil. 1 : 3	+
» » » » II »	—

Ricerca delle proprietà isoagglutinanti del siero

	Agglutinazione microscop.
Siero Car. dil. 1 : 3 con gl. r. gruppo II	—
» » » » » » III	+
» » » » » » IV	+

Ricerca delle proprietà emolizzanti (isolitiche) del siero.

	Emolisi dopo 2 h. di termostato.	Agglutinazione macroscopica.
Siero Car. con gl. r. gruppo I	—	—
» » » » » II	—	—
» » » » » III	+	+
» » » » » IV	+	+

Ricerca delle proprietà emolizzabili (isolitiche) dei globuli rossi.

	Emolisi dopo 2 h. a 37°.	Agglutinazione macroscopica.
Gl. r. Car. con siero gruppo I	+	+
» » » » » II	—	—
» » » » » III	+	+
» » » » » IV	—	—

L'ammalato Car. Giovanni appartiene quindi al gruppo II per le proprietà caratteristiche dei globuli rossi e del siero sia nei rispetti della isoagglutinazione che dell'isolisi.

DETERMINAZIONE DEL POTERE IMPILANTE DEL SIERO.

Abbiamo determinato le proprietà del siero nei rispetti del potere impilante saggiandolo, nel modo indicato prima, con globuli proprii e con quelli (non isoagglutinabili) di numerosi altri individui. Non potendo riportare i protocolli per intiero riassumiamo i risultati.

Il siero Car. presenta potere impilante piuttosto forte verso i proprii globuli così da ottenersi alla prova macroscopica con siero puro un risultato di

pseudo-agglutinazione, cioè come si è detto un quadro assai simile a quello della vera agglutinazione, con formazione di granuli che dànno al liquido l'aspetto di sospensione di polvere di mattone. All'esame microscopico con siero puro e globuli proprii si rileva la formazione di ammassi compatti, in alcuni dei quali è visibile la struttura dipendente da riunione di pile di globuli, mentre altri hanno struttura assai compatta. Il potere impilante verso i globuli rossi (non isoagglutinabili) di altri individui presenta una intensità un po' minore che non verso i proprii globuli, sia nella prova macroscopica che nella prova microscopica. È questo un fenomeno al quale già altra volta abbiamo avuto occasione di accennare (55) e che rientra nelle particolarità ormai note del fenomeno dell'impilamento in generale.

Con successive diluizioni del siero si osserva che sia i globuli rossi proprii che quelli di altri individui non si presentano più riuniti in ammassi, ma in pile corte, poi in piccoli gruppi di coppie di globuli, e che a diluizione del siero 1 : 4 la distribuzione dei globuli rossi è del tutto uniforme.

Il siero Car. presenta quindi potere impilante quasi normale per i globuli rossi di altri individui, leggermente più intenso per i proprii globuli.

In considerazione della sensibilità particolare del sangue degli emoglobinurici all'influenza della temperatura abbiamo eseguito le ricerche sul potere impilante:

1) con siero prelevato, lasciato sierare e conservato a temperatura ambiente (14°-17°);

2) con siero prelevato, lasciato sierare a 37° e conservato per 4 ore a 37°;

3) con siero prelevato, lasciato sierare a 37° e conservato per 4 ore in ghiacciaia;

4) con siero prelevato a 37°, centrifugato a caldo, separato dal coagulo e tenuto a 37°;

5) con siero prelevato a 37°, centrifugato a caldo, separato dal coagulo e tenuto in ghiacciaia.

Il risultato è stato sempre uguale, salvo leggere variazioni in meno nei sieri tenuti a temperatura di 37° per qualche ora, differenza ben rilevabile in confronto allo stesso siero conservato in ghiacciaia. Fenomeno questo normale.

Queste ricerche sono state eseguite usando siero raccolto mentre l'a. era in condizioni di salute buona e a distanza di parecchie settimane da un accesso spontaneo.

Avendo potuto avere una piccola quantità di siero raccolto prima e subito dopo un attacco di emoglobinuria, provocato con immersione del braccio in acqua fredda per breve durata, abbiamo potuto constatare che il potere impilante del siero stesso verso i proprii globuli presentava una chiara differenza nel senso di una diminuzione di tale potere. Mentre il siero raccolto prima dava come di solito la formazione di ammassi di pile alcuni dei quali assai compatti così da avvicinarsi a quelli della pseudo-agglutinazione, il siero ottenuto dopo l'accesso dava solamente la formazione di pile regolari lunghe, ma libere e non riunite ad ammassi.

Questo fatto sul quale avremo occasione di tornare, sta in rapporto con le modificazioni che l'accesso stesso provoca nello stato fisico-chimico del sangue ed è assai interessante perchè corrisponde a quanto avviene nei rapporti della

velocità di sedimentazione dei globuli rossi in seguito ad uno *shock* anafilattico vero. Porta quindi un nuovo argomento in appoggio all'opinione che interpreta come anafilattici i fenomeni che accompagnano l'attacco di emoglobinuria parossistica.

Determinazione del potere autoagglutinante del siero.

Da questa serie di esami risulta pertanto che il siero esaminato (evitando il raffreddamento al disotto di 14° del miscuglio siero e globuli) non esplica azione agglutinante sui proprii globuli o su quelli non isoagglutinabili di altri individui.

Abbiamo allora provato se raffreddando il miscuglio siero e globuli rossi si poteva mettere in evidenza qualche proprietà autoagglutinante.

I preparati microscopici in goccia pendente eseguiti al solito modo vengono lasciati per mezz'ora a temperatura ambiente e viene segnato il risultato, indi si mettono in ghiacciaia per mezz'ora e si osservano subito appena estratti.

Si rileva, con siero puro, una intensificazione, come avviene sempre, nel fenomeno dell'impilamento e la comparsa di ammassi di pile e di ammassi compatti anche nei preparati con globuli di altri individui non isoagglutinabili. La intensificazione del fenomeno è ben evidente anche nel siero diluito 1/2. Nel siero diluito 1 : 3 i preparati con globuli rossi proprii presentano formazioni di piccole ammassi di coppie di globuli, mentre negli altri preparati la disposizione dei globuli è uniforme. Mettendo i preparati per mezz'ora in termostato si osserva una notevole diminuzione dell'impilamento, meno forte nel preparato con globuli rossi proprii, di grado maggiore negli altri.

La ricerca microscopica eseguita nel modo indicato non avrebbe quindi messo in evidenza la presenza di autoagglutinine.

Sono state allora eseguite le stesse indagini macroscopicamente, in tubetti di vetro da emolisi. Poichè l'emolisi che si ottiene mettendo in termostato il miscuglio siero-globuli dopo l'azione del freddo è, usando siero puro, così forte da distruggere quasi completamente i globuli rossi rendendo meno facile la constatazione di una eventuale agglutinazione di grado lieve, le prove sono state eseguite in confronto con siero puro, con siero diluito 1 : 5-1 : 10-1 : 20; saggiandolo con globuli proprii, con globuli dello stesso gruppo, con globuli non isoagglutinabili (gruppo I) e per controllo con globuli isoagglutinabili.

Riassumiamo le ricerche:

Il sedimento prosciugato di globuli lavati corrispondenti a cc. 0.01 di sangue viene unito a cc. 0.5 di siero Car. Si mettono in ghiaccio fondente per mezz'ora, poi in termostato per mezz'ora.

Con siero puro:

						Dopo mezz'ora di ghiaccio. Agglutinazione macroscopica.	Dopo mezz'ora a 37°. Emolisi.
Siero	Car.	con globuli	Car.	gruppo	II	—	+
"	"	"	10 Donn.	"	II	—	+
"	"	"	7 Donn.	"	II	—	+
"	"	"	11 Donn	"	I	—	+
"	"	"	12 Donn.	"	I	—	+
"	"	"	13 Donn.	"	III	+	+

L'emolisi è completa. Sul fondo non restano più globuli rossi.

Con siero diluito 1 : 5 :

Disposizione delle esperienze come sopra.

Agglutinazione dopo la permanenza in ghiaccio positiva con i globuli specificamente isoagglutinabili (13 donne). Negativa per tutti gli altri.

L'emolisi è quasi completa, però sul fondo di ogni tubetto restano scarse quantità di globuli, che esaminati al microscopio appaiono in parte liberi ed in parte riuniti ad ammassi compatti, che non si sciolgono diluendo con soluzione fisiologica nè con aggiunta di soluzione di lecitina. Gli ammassi sono del tutto simili a quelli della vera agglutinazione che si osserva nel tubetto con i globuli, 13 donne. Questi ultimi sono però assai più intensamente agglutinati cosicchè non restano globuli liberi.

Con siero diluito 1 : 10 :

Disposizione delle esperienze come sopra.

Non si ottiene agglutinazione dopo la permanenza in ghiaccio, se non nel tubetto con globuli 13 donne.

Dopo la permanenza in termostato a 37° si osserva lieve emolisi in tutti. I globuli rossi sono riuniti sul fondo dei tubetti e microscopicamente si presentano in parte riuniti in ammassi compatti, di vera agglutinazione, che non si sciolgono con la diluizione nè con l'aggiunta di soluzione di lecitina. Parte dei globuli sono completamente liberi.

Con siero diluito 1 : 20 :

Disposizione delle esperienze come sopra.

Non si ottiene agglutinazione dopo la permanenza in ghiaccio, se non in grado lieve nel tubetto con globuli 13 donne.

Non si ottiene emolisi dopo la permanenza in termostato neanche nel tubetto con globuli 13 donne.

Nel sedimento globulare si osserva microscopicamente una certa quantità di ammassi compatti di globuli rossi, che non si sciolgono con la diluizione nè con l'aggiunta di soluzione di lecitina.

Da queste ricerche e da altre analoghe eseguite ottenendo lo stesso risultato appare quindi evidente:

1) Il siero Car. non agglutina nè emolizza i proprii globuli o quelli non isoagglutinabili di altri individui quando il miscuglio siero-globuli venga conservato a temperatura ambiente (14°-17°) o in termostato a 37°.

2) Il siero Car. ha la proprietà di agglutinare ed emolizzare i globuli rossi proprii e quelli di altri individui di qualsiasi gruppo sanguigno quando il miscuglio siero-globuli rossi venga sottoposto a raffreddamento a 0° (in ghiaccio fondente) e quindi riportato a temperatura del corpo.

3) L'agglutinazione non si rende manifesta durante la permanenza in ghiaccio, ma solamente dopo la successiva azione del caldo.

4) La particolare agglutinina sembra che si formi, o per lo meno che entri in azione a differenza delle ordinarie isoagglutinine solamente a caldo.

Dunque, evitando con la diluizione del siero la rapida distruzione dei globuli per azione della emolisina da freddo si riesce a mettere in evidenza una proprietà agglutinante verso tutti i globuli rossi umani di azione debole ma tuttavia più resistente alle diluizioni (fino a 1 : 20) del siero che non la corrispondente emolisina (fino a 1 : 10).

Dimostrata la presenza di una tale proprietà era necessario stabilire se essa fosse dovuta ad una vera agglutinina, se cioè fosse possibile allontanarla completamente dal siero trattandola con quantità successive di globuli e se fosse possibile di ottenerla dai globuli che l'avevano assorbita, allontanando il siero. Diciamo subito che le due prove hanno dato risultato positivo.

Prova dell'esaurimento del potere agglutinante:

Cc. 1 di siero diluito a 1 : 10 sono stati trattati una prima volta a freddo e poi a caldo con un eccesso di globuli proprii, con globuli di due individui del gruppo II e con globuli inagglutinabili del gruppo I. Si è ottenuto risultato analogo a quello che abbiamo riferito. Centrifugati i tubetti, il siero viene decantato in altri tubetti contenenti pochissimo sedimento prosciugato di globuli corrispondenti ai varii tubetti. Dopo la permanenza in ghiaccio ed in termostato non si rileva traccie di agglutinazione. I globuli esaminati al microscopio sono tutti isolati.

Prova dell'assorbimento dell'agglutinina:

È stata eseguita con la tecnica indicata (n. 1, globuli in eccesso di siero) usando siero diluito 1 : 10 e globuli proprii, globuli di un individuo del gruppo II e globuli di due individui del gruppo I.

I liquidi di digestione saggiati microscopicamente ciascuno verso i globuli corrispondenti hanno dato agglutinazione di grado lieve, ma chiaramente positiva con formazione di ammassi piccoli, ma tipici e non modificabili con l'aggiunta di soluzione di lecitina.

Risulta pertanto provato che il potere agglutinante riscontrato nel siero in esame è dovuto realmente ad una sostanza, che ha i caratteri delle vere agglutinine.

In quanto l'azione di essa si esercita anche nei riguardi dei globuli rossi proprii e di quelli di altri individui dello stesso gruppo sanguigno tale agglutinina potrebbe essere detta autoagglutinina. Una proprietà però, oltre alla necessità del raffreddamento e del successivo riscaldamento, non corrisponde a quelli che a stretto rigore di termine dovrebbero essere i caratteri tipici di una vera autoagglutinina. Ed è il comportamento nei riguardi dei globuli di altri gruppi non isoagglutinabili (nel nostro caso solamente quelli del gruppo I) verso i quali pure si esercita l'azione di questa particolare agglutinina.

Un comportamento analogo è proprio (Micheli), e risulta tra l'altro anche dal protocollo surriferito, pure alla particolare emolisina di questa forma morbosa, cosicchè anche per la denominazione generalmente accettata di autoemolisina potrebbe farsi la stessa considerazione.

In realtà per autoagglutinina (e analogamente per autoemolisina) in senso stretto dovrebbe intendersi solamente quella che esplica azione specifica verso i globuli rossi proprii e, se si vuole, verso quelli di individui appartenenti allo stesso gruppo sanguigno (ove a questa non si debba assegnare il nome più appropriato di omoagglutinina).

Ma poichè finora non sono note osservazioni precise sull'esistenza di una agglutinina con tali caratteri si può conservare la denominazione ormai abituale, pur tenendo conto della sua relativa imprecisione.

Si è così potuto dare l'esatta dimostrazione della esistenza nel siero di un individuo affetto da emoglobinuria parossistica di un potere agglutinante verso

i proprii globuli rossi, dovuto realmente a sostanze che si comportano come le vere emoagglutinine dalle quali tuttavia si differenziano per qualche carattere particolare.

***

Dalle osservazioni riferite risulta che il fenomeno della disposizione dei globuli rossi nel proprio siero ad ammassi irregolari, compatti, che possono microscopicamente simulare la vera autoagglutinazione è assai frequente in condizioni morbose molto diverse, ma che vi sono dei casi nei quali tale fenomeno è assai più spiccato, ottenendosi anche a diluizioni del siero alle quali di solito tale fenomeno scompare.

Il limite massimo della diluizione del siero alla quale si è ottenuto ancora un effetto pseudo-autoagglutinante del siero, è stato di 1 : 4.

È stato possibile rilevare che tale potere non è da riferirsi ad una sostanza particolare, analoga alle emoagglutinine, ma che si tratta invece di una modificazione di quello stesso fenomeno che produce il normale impilamento dei globuli rossi.

Infatti i metodi che servono per aumentare il potere impilante di un siero dànno a questo siero precisamente la proprietà di riunire i globuli rossi in ammassi compatti nei quali poco o niente restano visibili le formazioni di pile.

Tale fatto conferma l'opinione che questo particolare fenomeno abbia stretti rapporti con quello dell'emoimpilamento.

Non esiste quindi dubbio che il fenomeno dell'autoagglutinazione possa essere simulato in modo perfetto da fenomeni che sono ben distinti dalla vera emoagglutinazione, cioè da fenomeni di impilamento dei globuli rossi.

Analogamente a quanto si è detto per l'isoagglutinazione si può indicare questo fenomento col nome di « pseudo-autoagglutinazione da impilamento ».

Pare infatti poco conveniente indicare col nome di autoagglutinazione un fenomeno che non è dovuto ad emoagglutinazione vera, che non dipende cioè dalla presenza di autoagglutinine specifiche.

Aumento del potere impilante di grado tale da produrre pseudo-autoagglutinazione si è riscontrato in casi morbosi nei quali è noto esistere di solito una aumentata velocità di sedimentazione dei globuli.

La pseudo-autoagglutinazione non ha un significato patologico particolare, caratteristico di qualche forma morbosa, ma è la espressione di variazioni dei rapporti fisico-chimici tra siero (plasma) e globuli rossi.

In nessuno dei casi esaminati, compresi alcuni casi di ittero emolitico si è potuto rilevare in modo completo il fenomeno descritto dal Widal in alcuni casi di ittero emolitico cosidetto acquisito. La natura di questo fenomeno è tuttora incerta. Si può però escludere in modo sicuro la sua dipendenza da semplici fenomeni di pseudo-autoagglutinazione.

In un caso di emoglobinuria parossistica è stato riscontrato nel siero la presenza di potere agglutinante per i proprii globuli e se ne è dimostrata colle prove di assorbimento la dipendenza da sostanze che hanno i caratteri delle vere emoagglutinine.

Tali agglutinine si rendono manifeste solamente dopo il raffreddamento e successivo riscaldamento del miscuglio siero e globuli rossi.

La loro azione è presente nel caso esaminato fino a diluizione 1 : 20 del siero.

Il potere agglutinante di queste cosidette autoagglutinine non è strettamente specifico per i globuli rossi proprii, ma si esercita sia verso i globuli rossi di altri individui dello stesso gruppo, che verso quelli di individui non specificamente agglutinabili dal siero stesso e verso globuli privi di proprietà isoagglutinabile (gruppo I).

Torino, luglio 1923.

BIBLIOGRAFIA.

(1) ANTONELLI. *Intorno agli itteri emolitici.* Policlinico, Sez. Med., 1913.

(2) ASCOLI. *Isoagglutinine ed isolisine del siero di sangue umano.* Boll. Soc. Med.-Chir. di Pavia, 1901, 18 gennaio e 5 luglio, e Münch. Med. Woch., 1901, p. 1239 e 1902, p. 582.

(3) BECKMANN K. *Ueber atypische Fälle von hämolytischen Ikterus.* D. A. f. Klin. Medizin., vol. 130, p. 301.

(4) BIFFI U. *Sulle emoagglutinine del sangue umano.* Ann. d'Igiene sperim., 1903, volume 13, p. 232.

(5) BIFFIS. *Sull'ittero emolitico.* Riforma med., 1915.

(6) CAPOGROSSI. *Isoagglutinine ed isolisine del siero umano.* Ann. d'Igiene sperim., 1903, vol. 13, p. 552.

(7) CECONI A. *Intorno all'ittero emolitico.* Riv. crit. di clin. med., 1914.

(7-*bis*) ID. *Splenomegalia emolitica.* Giorn. d. R. Accad. di Med. Torino, 1918, vol. 66.

(8) CHAUFFARD. *Pathogénie de l'ictère hémolytique congénitale.* Semaine médicale, 1907, 16 giugno.

(9) CHAUFFARD et TROISIER. *Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves.* Soc. méd. d. Hôpit. de Paris, 1908, 10 luglio e Semaine Médicale, 1909.

(10) CHAUFFARD et VINCENT. *Hémoglobinurie hémolytique avec ictère polycholique aigu.* Semaine médicale, 1909.

(11) v. DECASTELLO und STURLI. *Ueber die Isoagglutination im Serum gesunder und kranker Menschen.* Münch. M. W., 1902, p. 1090.

(12) DUBOIS. *Note sur l'autoagglutination des hématies dans la trypanosomiase humaine.* Bull. Soc. path. exot., 1912, p. 686.

(13) DUDGEON. *On the Presence of Haemaggutinins, Haemopsonins and Haemolysin in the Blood Obtained from Infections and non Infectious Diseases in Man.* Proc. of. Roy. Soc. B., 1908-1909, vol. 80, p. 531, e vol. 81, p. 207.

(14) v. DUNGERN E. und HIRSCHFELD L. *Ueber Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen.* Z. f. Imm. Forsch., 1910, vol. 4, p. 531; vol. 6, p. 284.

(15) EDEN R. *Die Bedeutung der gruppenweisen Agglutination für die freie Transplantation und über die Veränderung der Agglutinations-Gruppen durch Medicamente, Narkose, Röntgenbestrahlung.* Deut. M. W., 1922, p. 85.

(16) EPPINGER H. e RANZI E. *Die hepato-lienalen Erkrankungen* in *Die Erkrank. der Milz, der Leber, etc.* Berlino, Springer, 1920.

(17) FAHRAEUS R. *The Suspension Stability of the Blood.* Acta med. Scandinava, 1921, volume 55, p. 1.

(18) FRANK H. *Ueber Autolysine im Blute bei Infektionskrankheit.* Zeitschr. f. Klin. Med., vol. 67, fasc. 5-6, p. 399.

(19) GRAFE und GRAHAM. *Untersuch. ueber Isolyse.* Münch. med. Woch., 1911, n. 43, p. 2225, e n. 44, p. 2338.

(20) GUILLAIN et TROISIER. *L'autoagglutination et l'autolyse dans la biligénie hémolytique.* C. R. Soc. Biol., 1909, vol. 2, p. 463.

(21) HAHN e v. SKRAMLIK. Biochem. Zeitsch., vol. 98, p. 120 e vol. 112, p. 1151.

(22) HAYEM G. Cit. dal «Traité de Méd. de CHARCOT, BOUCHARD et BRISSAUD». Paris, 1892, vol. 2, pag. 487.

(23) HÖBER R. e MOND R. *Physicalische Chemie der Blutkörperchen-Sedimentierung.* Klin. Woch., 1922, n. 49, p. 2412.

(24) KLEIN A. *Beiträge zur Kenntnis der Agglutination roter Blutkörperchen.* Wien. Kl. Woch., 1902, n. 16; 1903, n. 5-6.
(25) KLEIN. Wien. Med. Woch., 1890, n. 36, 40.
(26) JERVELL F. *Ueber die Wirkung von Isoagglutininen und Isolysinen bei der Bluttransfusion.* Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1922, vol. 34, p. 650.
(27) ID. *Influence of Temperature Upon the Agglutination of the Red Blood Corpuscles.* Journ. of Immunology, 1921, p. 445.
(28) LANDOIS. *Die Transfusion des Blutes.* Leipzig, 1875.
(29) LANDSTEINER K. *Zur Kenntniss der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutes und der Lymphe.* Zentr. f. Bakteriol. (Orig.), 1900, vol. 27. pag. 361.
(30) ID. *Ueber Agglutinationserscheinungen normales menschlischen Blutes.* Wien. Kl. Woch., 1901, p. 1132.
(31) ID. *Hämagglutination und Hämolyse.* Hdb. d. Bioch. Oppenheimer.
(32) ID. *Ueber Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Körperzellen.* Münch. Med. Woch., 1903, p. 1818.
(33) LANDSTEINER und LEINER. *Ueber Isolysine und Isoagglutinine in menschlischen Blut.* Zentr. f. Bakter. (Orig.), 1905, vol. 38, p. 548.
(34) LANDSTEINER und STURLI. *Ueber Hämagglutinine normaler Sera.* Wien. Kl. Woch., 1902, n. 2.
(35) LATTES L. *Sull'applicazione pratica della prova di agglutinazione per la diagnosi specifica e individuale del sangue umano.* Arch. di Antrop. crim. e psich. e Medicina leg., 1913, vol. 34, p. 310.
(36) ID. *L'individualità del sangue umano e la sua dimostrazione medico-legale.* Archivio di Antrop. crim., psich. e Med. leg., 1915, vol. 36, fasc. 4-5.
(37) ID. *Sulla tecnica della prova di isoagglutinazione per la diagnosi individuale del sangue.* Arch. di Antrop. crim.. psich. e Med. leg., 1916, vol. 37. fasc. 4.
(38) ID. *Sulla proprietà emoimpilante dei sieri umani.* Boll. R. Acc. Peloritana, 1921-922.
(39) ID. *Sull'autoagglutinazione del sangue.* Hämatologica, 1922, vol. 3, fasc. 1.
(40) ID. *Echte Hämagglutination und Pseudo-agglutination in Bezug auf die Bluttransfusion.* Klin. Woch., 1923, n. 26.
(41) LEWIN C. *Zur Entstehung des erworbenen hämolytischen Ikterus.* Deut. Med. Woch., 1920, n. 9, p. 228.
(42) LIBMAN E. e OTTENBERG R. *Recent Observations on Blood Transfusions.* Trans. Coll. Physic. Phylad., 1917, vol. 28, p. 99.
(43) LÖHR. W. *Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen als diagnostisches Hilfmittel bei chirurg. Erkrankungen.* Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1922, vol. 34, p. 229.
(44) LO MONACO e PANICHI. *Sul fenomeno dell'agglutinazione nel sangue dei malarici.* Rif. med., 1902, n. 33-35.
(45) LÜDKE H. *Klinische und experim. Untersuch. ueber den haemolytischen Ikterus.* Münch. Med. Woch., 1918, n. 40.
(46) LUSENA M. *Studio sperimentale sulla trasfusione del sangue.* Lo Sperimentale, 1921, fasc. 6.
(47) MEYER und ZISKOVEN. *Ueber die Konstanz der agglutin. Bluttypen des Menschen, etc.* Med. Klinik, 1923, n. 19.
(48) MICHELI F. Com. alla R. Acc. di Med. di Torino, 3 luglio 1903.
(49) ID. *Potere litico e antiemolitico del siero di sangue umano.* Scritti medici in onore di C. Bozzolo, Torino, 1904.
(50) ID. *Effekte der Splenektomie bei einem Falle von erworbenen Haemolytischen splenomegalischen Ikterus Typus Hayem Widal. (Spleno-haemolytischer Ikterus).* Wien. Klin. Woch., 1911, p. 1269.
(51) ID. *Ittero cronico emolitico splenomegalico.* Riv. crit. di chir. e med., 1912.
(52) ID. *Osservazioni e ricerche sull'emoglobinuria parossistica a frigore.* La Clinica med. Ital., 1915.
(53) MINO P. *Ricerche sulla modificabilità dei gruppi sanguigni.* Rif. med., 1923, n. 4, p. 75.
(54) ID. *Quanti sono i gruppi sanguigni umani?* Rif. med., 1923, n. 17, p. 386.
(55) ID. *Contributo alla conoscenza dell'emoimpilamento.* Rif. med., 1923, n. 21.
(56) ID. *Gruppi sanguigni di isolisi.* Rif. med., 1923.
(57) ID. *Incompatibilità biologiche nella trasfusione, ecc.* Minerva med., 1923, n. 12.
(57-*bis*) PISANI S. *Sopra un caso di ittero emolitico secondario.* Folia med., 1921.
(58) ROBERTSON and ROUS. *Autohemagglutination Experimentally Induced by the Repeated Withdrawal of Blood.* J. exp. Med., 1918, vol. 27, p. 563.

(59) ROBERSTON and ROUS. *Sources of the Antibodies Developing After Repeated Transfusion.* J. exp. Med., 1922, vol. 35, p. 140.
(60) REITMANN. *Ueber Blutbrechen bei Lebercirrhose.* Wien. Klin. Woch., 1890, n. 21.
(61) RICHARTZ H. L. *Ueber das Vorkommen von Isolysinen im Blutserum bei malignen Tumoren.* D. Med. Woch., 1909, n. 31.
(62) ROGER G. *Les maladies infectieuses.* Paris, 1902.
(63) ROTH O. *Zur Frage des «Ictère hémolysinique».* (CHAUFFARD). Deut. Arch. f. Klin. Med., 1913, vol. 110, p. 77.
(64) RUBINO. *Osservazioni sperimentali sulle autoemagglutinine.* Gazz. d. Osp. e d. Clin., 1909, vol. 30, n. 58.
(65) SATTA G. *Osserv. s. pat. dell'itt. em.* Arch. p. l. Scienze med., 1919, vol. 62.
(66) SCHWYZER F. *Die Geldrollenbildung im Blute vom kolloidchemischen Standpunkte aus.* Biochem. Zeits., 1914, vol. 60, p. 297.
(67) SHATTOCK. *Chromocyte Clumping in Acute Pneumonia and Certain Oter Disease.* Journ. of Path. and Bacter., 1900, vol. 6, p. 303.
(68) SYMPSON G. C. Cit. da MICHELI.
(69) VOGT E. *Ueber Autolysine im Blute bei schwerer Lungen-tuberkulose.* Münch. med. Woch., 1910, n. 1, p. 15.
(70) VORSCHÜTZ JOS. *Zur Frage der gruppenweise Hämagglutination und über die Veränderungen der Agglutinationsgruppen durch Medikamente, Narkose, und Röntgenstrahlen.* Zeitsch. f. klin. Med., 1922, vol. 94, p. 459.
(71) VORSCHÜTZ JOH. u. VORSCHÜTZ JOS. *Die Bedeutung der Häm-und Bakterienagglutination im erkrankten Blute und ihre Erklärung.* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1922, vol. 34, p. 662.
(72) WIDAL F., ABRAMI P. et BRULÉ M. *Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis.* C. R. Soc. Biol., 1908, vol. 64, p. 655.

II.

ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA
diretto dal prof. L. LATTES

Sugli allegati mutamenti artificiali dei gruppi sanguigni.

Dott. ALESSANDRO ESPOSITO, assistente.

È noto come le indagini di numerosi osservatori abbiano condotto alla dimostrazione dell'esistenza nel siero di sangue umano di due isoagglutinine α e β e di due corrispondenti agglutinogeni nei globuli rossi (*A* e *B*).

Poichè certi individui posseggono l'uno o l'altro degli agglutinogeni o entrambi, mentre altri ne sono privi, tutti gli individui si possono ripartire nei ben noti 4 gruppi sanguigni (1).

Questi gruppi sarebbero fissi e caratteristici per ogni persona, e si trasmetterebbero per ereditarietà (v. per la Bibliografia la Monografia di L. Lattes).

La nozione della fissità del gruppo sanguigno, così importante per sostenere la sua natura costituzionale è stata recentemente oppugnata da alcuni Autori (2) (Eden, Vorschütz, Diemer, Levine e Segall), secondo i quali le

(1) Secondo recentissime ricerche di GUTHRIE e HUCK esisterebbero raramente un ulteriore agglutinogeno ed una terza agglutinina.

(2) Molti anni or sono, LO MONACO, PANICHI e GRIXONI avevano creduto rilevare che il chinino modifica il potere isoagglutinante del sangue dei malarici.

proprietà isoagglutinanti potrebbero artificialmente mutarsi per l'azione di farmaci varii, oppure per influenze fisiche (raggi Röntgen, galvanizzazione) od anche per la semplice mestruazione. Questi trapassi da un gruppo all'altro sarebbero bensì temporanei; ciò non pertanto il Diemer, che li otteneva mediante una brevissima galvanizzazione, ha addirittura pensato di modificare con questo mezzo i gruppi, per eliminare le incompatibilità sanguigne così pericolose nella trasfusione.

Il prof. Lattes ha già segnalato altrove come le tecniche adottate da questi Autori non siano rassicuranti, in quanto esse prestano il fianco alla causa di errore rappresentata dalla pseudoagglutinazione da impilamento. La intensità di quest'ultimo fenomeno risulta da numerosissime ricerche (quelle relative alla velocità di sedimentazione, che dall'impilamento dipende), essere soggetta alle più varie influenze esterne e morbose. Perciò egli ha pensato essere possibilissimo che pur rimanendo immutato il fenomeno della isoagglutinazione, potesse una sua modificazione essere simulata da variazioni nella pseudoagglutinazione, la quale può presentarsi in modo identico.

In realtà, le ricerche di controllo di Mino e Meyer e Ziskoven non hanno confermato le asserite modificazioni artificiali dell'isoagglutinazione, ed anzi hanno concluso che il gruppo sanguigno rimane immutato in seguito a molteplici interventi farmacologici e fisici (chinino, sali di calcio, digitale, salicilati, salvarsan, arsenico, narcosi eterea o cloroformica, morfina, gravidanza e parto, raggi Röntgen e radium, ecc.).

Per suggerimento del prof. Lattes, avevo anch'io iniziate analoghe ricerche, usando la tecnica da lui indicatami, la quale isola il fenomeno dell'isoagglutinazione, escludendo ogni pseudoagglutinazione da impilamento.

Ho determinato i gruppi di ogni individuo saggiandone in goccia pendente i globuli rossi mediante sieri campioni α e β stagionati da lungo tempo, epperciò, secondo le ricerche del Lattes, non più impilanti, diluendoli per giunta a ½.

Oltre a parecchie influenze farmacologiche, ho preso in particolare considerazione la galvanizzazione, praticandola nel modo indicato da Diemer (1 a 2 milliampères per 10-15 minuti dalla mano sinistra alla articolazione tibiotarsea destra), con il quale esso ha creduto di determinare rapidissimi cambiamenti del gruppo sanguigno.

In questi casi, la brevità dell'intervento modificatore escludeva l'azione di altre possibili influenze; epperciò ho esaminato microscopicamente se vi fossero apprezzabili modificazioni dell'autoimpilabilità (siero puro + sedimento globulare); e inoltre ho istituito prove di velocità di sedimentazione prima e dopo la galvanizzazione, in modo da cogliere le eventuali variazioni dell'impilamento.

Riferisco ora le prove praticate in individui sottoposti a lungo trattamento farmacologico o fisico.

CASO	AZIONE	Reazione con siero α prima	α dopo	β prima	β dopo	GRUPPO
1. S. Rosa	Cloruro Ca, gr. 2 per 6 giorni. Ergotina.	+	+	—	—	2. A β
2. R. Ludovica . . .	Glicerofosfato Ca, gr. 0.50 per 20 giorni.	—	—	—	—	1. O α β
3. Z. Francesco . . .	Glicerofosfato Ca. gr. 0.40 per 15 giorni.	+	+	—	—	2. A β
4. F. Luigi	Cacodilato Fe, gr. 0.10; Stricnina nitr., gr. 0,001 per 15 giorni.	+	+	—	—	2 A β
5. F. Margherita. . .	Liquore arsenicale Fowler, da 2 a 10 gocce e da 10 a 2.	—	—	—	—	1. O α β
6. C. Andrea	Arseniato sodio, mmgr. 2 per 10 giorni.	—	—	—	—	1. O α β
7. B. Alfredo	Aspirina, gr. 0.50 per 5 giorni.	—	—	—	—	1. O α β
8. A. Luigi	Chinino bisolfato, gr. 1,20 per 3 giorni.	—	—	—	—	1. O α β
9. P. Ernesto	Salicilato sodio, gr. 3 per 8 giorni.	+	+	—	—	2 A β
10. P. Albina	Ioduro potassio, gr. 1 per 20 giorni.	+	+	—	—	2. A β
11. L. Silvio.	Etolo, da mmgr. $^1/_2$ a mmgr. 20.	—	—	—	—	1. O α β
12. F. Rina	Polibromuri, gr. 5 per 10 giorni	—	—	—	—	1. O α β
13. T. Adele.	Stricnina nitr., 1 mmgr. per 10 giorni.	+	+	—	-	2. A β
14. F. Rosa	Canfora, gr. 0,20 per 10 giorni.	+	+	—	—	2. A β
15. R. Oreste	Canfora, gr. 0.10 per 15 giorni.	—	—	—	—	1. O α β
16. B. Alessandro . .	Adrenalina, 20 gocce sol. 1 %. per 20 giorni.	—	—	+	+	3. B β
17. F. Angelo	Tintura strofanto, 20 gocce per 10 giorni.	+	+	—	—	2. A β
18. B. Luigi	Arsenobenzolo, gr. 0,20-0,50 per 5 giorni.	—	—	—	—	1. O α β
19. B Tommaso . . .	Arsenobenzolo, gr. 0,30-0,50 per 3 giorni.	+	+	—	—	2. A β
20. R. Mario	Raggi Röntgen, 5 irradiazioni.	—	—	—	—	1. O α β

In nessun caso si è dunque osservato cambiamento del gruppo. Nello specchietto seguente sono radunate le reazioni isoagglutinanti di individui normali (1) sottoposti nel modo anzidetto alla galvanizzazione per 15 minuti.

Anche in questi dunque non si è rivelato, mediante la più sicura tecnica usata, alcun cambiamento di gruppo; il Diemer l'aveva invece osservata con una tecnica la quale doveva rendere quasi fatale la pseudoagglutinazione (1 goccia siero testo più 1/3 di goccia del sangue in esame).

(1) Questi individui non avevano mai subito azione di corrente elettrica.

La ricerca microscopica della autoimpilabilità non potè dare evidentemente risultati quantitativi; ma, per quanto si potè giudicare, la galvanizzazione determinava più d'una volta variazioni nella intensità e nella regolarità del fenomeno.

CASO	REAZIONE CON SIERO				GRUPPO
	α		β		
	prima	dopo	prima	dopo	
1. L. Leone	—	—	—	—	1. O α β
2. E. Alessandro	+	+	—	—	2. A β
3. C. Angelina	—	—	—	—	1. O α β
4. C. Bice	—	—	—	—	1. O α β
5. L. Mario	—	—	+	+	3. B α
6. M. Aldo	+	+	+	+	4. A B o
7. d. V. Felice	—	—	—	—	1. O α β
8. G. Ernesto	—	—	+	+	3. B α
9. M Erminio	—	—	—	—	1. O α β
10. L. Carlo	—	—	—	—	1. O α β
11. S. Giuseppe	+	+	—	—	2. A β
12. C. Fermo	+	+	—	—	2. A β
13. Z. Cesare	+	+		—	2. A β

Per ottenere una espressione quantitativa, ho in 10 casi proceduto alla ricerca della velocità di sedimentazione con sangue raccolto subito prima e dopo la galvanizzazione mediante puntura profonda del polpastrello in proporzioni definite di citrato sodico 2 % (1,2 cc. di sangue e 0,3 di citrato). Mescolato il sangue si versava in provettine di piccolo calibro, in modo che avesse lo stesso livello nelle due prove parallele (livello che risultò diverso nelle varie esperienze secondo le provette usate) e si procedeva alla lettura della sedimentazione a regolari intervalli di tempo, dapprima ogni 10 minuti, poi ogni ½ ora, poi ogni ora.

Espongo negli specchietti seguenti l'altezza della colonna di plasma chiaro, in momenti opportunamente scelti nei protocolli di esperienza.

1. - M. Aldo

altezza della colonna = mm. 41

	prima	dopo
1 ora	0,15	0.1
2 ore	0,4	0.25
4 ore	0,8	0,45
8 ore	1,4	0,9
15 ore	1.75	1,4
30 ore	2	1,9

2. - d. V. Felice

altezza della colonna = mm. 65

	prima	dopo
1 ora	0,9	0.35
2 ore	1.4	0,7
4 ore	1,9	1,25
8 ore	2,5	1,95
13 ore	2,95	2.45
30 ore	3.4	3.3

3. - G. Ernesto

altezza della colonna = mm. 44

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0,30	0.15
ore 1,30 . . .	0,4	0,2
2 ore . . . ,	0.6	0.5
4 ore	1	0.9

Discesa pari, fino ad arrestarsi dopo 30 ore circa.

4. - M. Erminio

altezza della colonna = mm. 55

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0.15	—
2 ore	0,4	0,15
4 ore	0,75	0.45
8 ore	1,35	1,05
14 ore	1,8	1,6
22 ore	2,3	2

Discesa pari, fino ad arrestarsi dopo 30 ore circa.

5. - E. Alessandro

altezza della colonna = mm. 55

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0.5	0,3
2 ore	0,75	0,55
3 ore	1.2	0.9
5 ore	1,7	1,5
27 ore	3,2	3.1

Discesa pari, fino ad arrestarsi dopo 30 ore circa.

6. - C. Fermo

altezza della colonna = mm. 75

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0,4	0.3
2 ore	1	0.7
4 ore	2,5	1.7
10 ore	3,9	2,7
17 ore	4,5	4,2
24 ore	4,7	4,5

Discesa pari, fino ad arrestarsi dopo 30 ore circa.

7. - S. Giuseppe

altezza della colonna = mm. 55

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0,15	0,1
2 ore	0,3	0,2
4 ore	0,6	0,4
8 ore	1	0.7
17 ore	1,75	1,5

In pari dopo circa 30 ore.

8. - L. Mario

altezza della colonna = mm. 51

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0,35	0,3
2 ore	0.55	0,45
7 ore	1 6	1,35
14 ore	2,1	1,8
22 ore	2,4	2,3

Discesa pari, fino ad arrestarsi dopo 30 ore circa.

9. - Z. Cesare

altezza della colonna = mm. 75

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0,3	0.2
2 ore	0.8	0,7
8 ore	2.7	2.5
11 ore	3	2,8
19 ore	3,3	3,2

Discesa pari, fino ad arrestarsi d po circa 30 ore.

10. - L. Carlo

altezza della colonna = mm. 52

	prima	dopo
	—	—
1 ora	0,3	0,3
2 ore	0,6	0,5
8 ore	1,4	1,3
21 ore	2,2	2,1
30 ore	2,6	2.5

Risulta da questi specchietti che la velocità di sedimentazione delle emazie viene influenzata sovente dalla corrente galvanica; secondo i risultati delle mie osservazioni, le emazie, dopo la galvanizzazione, sedimentano meno velocemente che non prima dell'applicazione della corrente elettrica, e in alcuni casi la differenza d'altezza fu davvero considerevole.

Il fenomeno non risulta però costante; quand'anche si verifichi, le differenze sono notevolmente varie: nell'ultimo dei casi osservati, la differenza dell'altezza delle due colonne di plasma fu così scarsa, da essere praticamente nulla; in due altri casi, poi, (3 e 9), la differenza non raggiunse che un valore massimo di due mm., sicchè il risultato dell'osservazione può ritenersi dubbio.

Dalle ricerche praticate risulta dunque che, conformemente ai risultati di Meyer-Ziskoven e Mino, le varie influenze farmacologiche e fisiche cui si era attribuito la facoltà di modificare l'isoagglutinazione, non posseggono in alcun modo questa proprietà: il gruppo sanguigno non si lascia da esse affatto mutare. Può invece talvolta essere alterato l'impilamento, del che si trova la espressione quantitativa nelle cospicue variazioni della velocità di sedimentazione che in un buon numero di casi intervengono in seguito alla galvanizzazione. Poichè gli Autori che hanno asserito la modificabilità dell'isoagglutinazione usarono tecniche per cui dovettero sicuramente incontrare la pseudoagglutinazione da impilamento, si può a buona ragione concludere che essi sono stati tratti in inganno dalla sovrapposizione dei due fenomeni e da effettive variazioni del secondo di essi.

BIBLIOGRAFIA.

EDEN. D. Med. W., 1922, p. 85.
DIEMER. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 35, 464, 1922.
GRIXONI. Gazz. Osp., 1901, 57, 138.
LATTES. Klin. Woch., 1923, n. 26.
ID. *L'individualità del sangue nella biologia, nella clinica e nella medicina legale*. G. Principato. Messina, 1923.
LEVINE AND SEGALL. Surg., Gynecol. a. Obstetr., 35, 313, 1922.
LO MONACO-PANICHI. Rif. Med., 1902, p. 400: Münch. med. W., 1902, n. 25.
MEYER UND ZISKOVEN. Med. Klinik, 19, 91, 1923.
MINO. Rif. Med., 1923, p. 75.
VORSCHÜTZ. Z. f. klin. Med., 94, 459, 1922.

III.

OSPEDALE CIVILE DI ASTI

Sull'azione agglomerante a freddo dei sieri.

Rapporti fra agglomeramento, auto ed isoagglutinazione ed impilamento dei globuli rossi.

Dott. ETTORE DEBENEDETTI.

L'intensità, veramente straordinaria, colla quale, in certi sangui, i globuli rossi, indipendentemente dalla coagulazione, si ammassano a grumi, appena il sangue venga estratto dai vasi, ha indotto molti osservatori a ritenere che il fenomeno sia dovuto a vera e propria autoagglutinazione. Tuttavia, venendo in chiaro che, anche nei càsi più tipici, usando certi accorgimenti, l'autoagglutinazione si può risolvere nella formazione a pile di monete (impilamento) e, sopratutto, che la bassa temperatura è il fattore più importante nella provocazione del processo, si arrivò alla concezione che l'autoagglutinazione non sia che l'esagerazione del normale impilamento, il quale si verifica in tutti i sangui. Dagli studi degli Autori che si sono occupati dell'argomento sono emerse alcune legge che si devono tenere bene a mente da chi voglia occuparsi della questione. Crederei esatta la seguente formulazione: tutti i sieri sono impilati, se puri o pochissimo diluiti; il soggiorno a 37° fa scomparire lentamente tale proprietà; il riscaldamento a 56° o l'essiccamento la fissano a tempo indeterminato. L'impilamento non avviene a 37° (Landsteiner) ed è più rapido a bassa temperatura. Il potere impilante non è allontanabile coll'assorbimento nè colla dialisi. La scomparsa spontanea di esso dai sieri tenuti a 37° sarebbe dovuta all'azione di fermenti antiimpilanti, presenti nei sieri accanto alle sostanze impilanti; poichè l'aggiunta di lecitina a sieri freschi provoca la scomparsa dell'impilamento e poichè l'aggiunta di colesterina a sieri vecchi o lecitinizzati rigenera la proprietà impilante, è ovvio ammettere che il fermento antiimpilante abbia il suo campo di azione fra le sostanze lipoidee dei sieri, modificandone i rapporti che sembrerebbero antagonisti (Lattes). Unicamente al siero è dovuto il potere impilante; i globuli rossi si comportano in modo per così dire passivo.

Del tutto indipendente dall'impilamento è l'agglutinazione: le isoagglutinine, come ogni altra agglutinina, agiscono nell'ambito delle note legge: specificità, assorbibilità, grande resistenza all'invecchiamento dei sieri; è inoltre provato che su di esse i lipoidi non hanno alcuna influenza.

In un recente lavoro (*Riforma medica*, 1923, n. 19) ho riferito alcune esperienze che mi parvero atte a richiamare sull'impilamento un interesse anche maggiore di quel che si sia portato finora e ciò perchè, grazie ad esse, il campo di osservazione viene ad essere ampliato, dimostrando che il fenomeno di riunione per l'azione di basse temperature non è ristretto fra sieri ed eritrociti ma, in date favorevoli circostanze, si può svolgere anche a carico degli sper-

matozoi umani. Riferii allora su un siero, dotato di eccezionale potere impilante, che, messo a contatto con spermatozoi umani, ne provoca l'accollamento in una caratteristica formazione. Solo sottoponendo il preparato in goccia pendente a temperature basse si ottengono i descritti agglomeri, che si sciolgono appena la temperatura viene innalzata a 37°. Questa reversabilità, dimostrabile nei due sensi, mette in chiara luce l'importanza del fattore temperatura. Per questo io ritenni doversi il fenomeno classificare come impilamento. Le prove di assorbimento fatte furono negative, come è da quasi tutti ammesso per i globuli rossi; la lecitina al contrario, di quanto avviene per le emazie non ha alcuna azione antiimpilante per gli spermatozoi e la colesterina non riesce a dare il potere spermoimpilante a sieri che ne siano sprovvisti. Su questa divergenza, che presenta un certo interesse, tornerò più sotto. In base a quanto esponevo formulai l'ipotesi che l'impilamento sia un fenomeno generale, al di là di quello che riunisce a rotoli di monete i globuli rossi nel siero fresco o inattivato; gli eritrociti sarebbero, come altri elementi, unicamente masse di sostanza proteica, di forma, volume, peso adatto, per sè inerti, passivi all'azione impilante dei sieri dotati di simili requisiti. L'intima costituzione delle masse impilanti avrebbe un'importanza molto limitata, pur ritenendo però che si debba sempre trattare di sostanze proteiche: questa ultima affermazione, come si vedrà, deve essere ora respinta.

Giunto ora a risultati più concreti stimo opportuno comunicarli. Poichè come avvertivo nel mio lavoro il termine impilamento, adatto per i globuli rossi, sarebbe erroneo per gli altri elementi, sarà d'ora innanzi usato solo nella sua vera significazione, cioè di aggregamento di eritrociti in pile di monete ed il fenomeno in generale, per il quale svariati corpuscoli, sotto l'azione di basse temperature, si raccolgono a mucchietti, sarà designato col nome di agglomeramento, termine generico, finora, a quanto mi sappia, genericamente usato e non compromesso da altre significazioni precise.

Le ricerche di cui sto per dire sono state fatte col latte, che mi parve, ed è, per la sua costituzione a globuli isolati, di dimensioni non lontane da quelle degli eritrociti, singolarmente adatto.

Latte di vacca di recente munto viene portato ad ebollizione sulla fiamma, raffreddato rapidamente, filtrato su carta; si opera con una diluizione 5 % in acqua distillata o soluzione fisiologica, diluizione che dà una sospensione omogenea, nè troppo densa nè troppo rada. Le diluizioni devono essere recenti perchè i globuli hanno la tendenza a portarsi a galla. Le osservazioni si possono fare solo al microscopio, in goccia pendente, quelle macroscopiche non essendo dimostrative. Una grossa ansata di latte diluito si porta sul copri-oggetto, vi si aggiunge una uguale ansata di siero, si mescola bene e si fissa sul porta. Osservando subito si vedono i globuli isolati a poco a poco situarsi nello stesso piano, sì che l'aspetto non è lontano da quello offerto da una sospensione di emazie. Il preparato viene ora messo in camera umida a bassa temperatura ed esaminato a varie riprese. Occorre naturalmente fiancheggiare le esperienze con controlli, nei quali il siero sia sostituito da soluzione fisiologica.

Ponendo in contatto, secondo la descritta tecnica, sieri umani col latte, i globuli, dopo un tempo variabile, cominciano a confluire, ad aggregarsi, prima

a gruppetti di due o tre, poi a gruppi voluminosi, per arrivare infine a caratteristiche figure che, viste a piccolo ingrandimento, ricordano moltissimo i preparati di eritrociti agglutinati. I globuli di latte non appaiono deformati, nè presentano alcunchè di particolare. Il tempo necessario per l'inizio ed il completamento del fenomeno è variabile secondo i sieri e secondo la temperatura. È bene osservare dopo 20'-30', dopo ore, anche dopo 12. È inutile dire che i controlli non si sono mai agglomerati. Tutti i sieri umani provati (molte diecine), si sono dimostrati attivi; da siero a siero si possono mettere in evidenza forti differenze: diluendo ho trovato titoli che vanno da 1 a 4, 1 a 8, fino 1 a 20, 1 a 25 (se si considera che ad una ansata di siero già diluito se ne unisce una di latte, il titolo si deve ritenere doppio).

I sieri tenuti a lungo a temperatura ordinaria o a 37°, scaldati per 30' a 56°, non hanno perduto il potere agglomerante.

L'aggiunta di lecitina ai sieri si dimostra sprovvista di ogni attività.

Azione della temperatura: si riesce a dimostrare che preparati a 37° in camera umida sono affatto liberi di agglomeramento dopo ore, mentre altri fatti nello stesso tempo e messi in ghiacciaia in meno di mezz'ora sono completamente agglomerati. Tuttavia avviene di verificare che, collo stesso siero, mentre in alcuni momenti si riesce a mantenere il preparato non agglomerato a 37°, altre volte ciò non riesce o riesce solo in parte. È possibile che piccoli sbalzi non evitabili bastino ad iniziare il fenomeno. Ma l'azione della temperatura è dimostrabile ben più sicuramente in altra maniera: se un preparato completamente agglomerato viene portato in termostato, in pochi minuti si disagglomera di nuovo. Preparati agglomerati da 24 ore si sono lasciati così disagglomerare. Tuttavia mi avvenne qualche volta di non riuscire più a disagglomerare, pur usando sieri che prima e dopo permettevano la reversibilità. Desidero dare rilievo a questa circostanza, perchè la stessa cosa sarà constatata per i globuli rossi.

Col latte crudo ho avuto risultati identici; ho assodato però che il latte crudo non diluito agglomera spontaneamente, cioè senza aggiunta di sieri. Invece il latte crudo diluito con H_2O non agglomera spontaneamente, mentre la aggiunta di soluzione fisiologica (elettroliti) è sufficiente a provocare l'agglomeramento. Sono pienamente conservate le condizioni reversibilità e dipendenze da basse temperature. Risulta da ciò che nel latte è contenuta la proprietà agglomerante e che essa va perduta coll'ebollizione.

Gli elettroliti sono indispensabili per la provocazione del fenomeno: se al latte crudo diluito con H_2O (in quello puro la concentrazione di sali è sufficiente) non si aggiungono sali non si ha agglomero; così l'aggiunta di glucosio è sprovvista di ogni attività.

Ho in poche prove saggiato l'agglomeramento di alcuni batteri e delle goccioline di grasso dei sieri chilosi. Anche in questi casi si verifica agglomeramento a bassa temperatura, reversibile a 37°.

Queste esperienze hanno riscontro in quelle riferite in due bei lavori da S. Salvioli oltre 20 anni fa. Questo A. nella sua prima comunicazione rileva che col siero di cane o di bue i granuli di inchiostro di china vengono « agglutinati »; per quanto il fenomeno avvenga anche in soluzione di NaCl, esso è, coi sieri, molto più vistoso. Il titolo del siero è alto, fino 1 a 10 e anche più. Il

siero di coniglio e quello di maiale sono inattivi: aggiunti a quello di bue o di cane ne aboliscono la proprietà agglutinante. La soluzione di albume d'ovo con acqua salata di NaCl è pure agglutinante, ed anche in questo caso il siero di coniglio ha azione inibente.

Nella seconda comunicazione l'A. rileva che per animali della stessa specie si possono riscontrare nei sieri notevoli differenze individuali in agglutinine. L'invecchiamento talora priva i sieri del potere agglutinante, ma di regola questo non scompare, malgrado gli eventuali processi putrefattivi; il plasma si comporta in maniera analoga. Aggiungendo peptone in misura del 4 % il siero diventa inattivo e così pure scaldandolo a 62°; diluendolo con soluzione fisiologica il potere viene meglio conservato che se si diluisce con acqua distillata. Filtrando con Berkefeld talora, non sempre, si ha indebolimento; la dialisi, facendo precipitare le globuline, abolisce la proprietà; precipitando con CO_2 le globuline stesse, il residuo liquido non agglutina più: al contrario le globuline, ridisciolte, agglutinano di per sè sole. Poichè precipitando le globuline di un siero non agglutinante e ridisciogliendole si ha un liquido agglutinante, pensa l'A. vi siano nei sieri inattivi sostanze che inibiscono il fenomeno. L'A. ha anche fatto esperienze con vari batteri e ha ottenuto risultati analoghi.

Ho ripetuto alcune delle prove del Salvioli ed ho potuto constatarne l'esattezza. L'A. non ha però tenuto conto della temperatura: almeno ciò non risulta dai due lavori. Perciò non potè egli vedere che il processo è visibilmente influenzato dal freddo, mentre a me fu facile constatare, coi granuli di inchiostro di china, che la temperatura di 37°, come nelle esperienze col latte, ha la facoltà di eliminare quella che il Salvioli ritenne « agglutinazione ».

Non desidero affrontare ora il problema della natura di questi fenomeni, tardandomi di venire all'impilamento vero e proprio dei globuli rossi. Non è dubbio che il processo è legato a stati di equilibrio di colloidi, equilibrio che viene alterato dalle basse temperature: è comprensibile facilmente che gli elettroliti siano indispensabili per la provocazione di un fenomeno intimamente legato alle globuline (anche nel latte e nell'albume d'ovo sono contenute globuline).

È interessante notare solo che, nell'oscurità che circonda l'azione del freddo nei processi morbosi, il riscontrare che per esso si producono così profonde alterazioni nel sangue, *in vitro* e *in vivo* (Robertson e Rous, Lusena per l'impilamento dei globuli rossi nei vasi) può aprire qualche non sterile prospettiva.

* * *

L'analogia dei fenomeni di agglomeramento coll'impilamento, analogia provata dall'azione dal comune fattore — temperatura — mi ha indotto a riprendere lo studio dell'impilamento, portandovi le acquisizioni venutemi dalle ricerche che precedono.

Ho rivolto la mia attenzione specialmente al fatto, reso noto dal Lattes, che i sieri vecchi o lecitinizzati, non impilano più i globuli rossi. Se l'impilamento, la falsa agglutinazione, riscontrabile solo a bassa temperatura, è un caso particolare dell'agglomeramento, come io ho supposto, perchè l'invecchia-

mento dei sieri o la lecitinizzazione inibiscono il fenomeno cogli eritrociti e non con tutti gli altri corpuscoli? Parrebbe logico supporre che i lipoidi agiscano solo sulle emazie e non sul siero, sulle emazie, che così delicati rapporti hanno coi lipoidi. Ammesso ciò, è però necessario dimostrare che i globuli rossi, a parte l'azione dei lipoidi, si comportano nell'impilamento nè più nè meno come dei corpuscoli qualsiasi, per esempio granuli di inchiostro di china, raggruppandosi a bassa temperatura e sparpagliandosi di nuovo a 37°. Prima di entrare in argomento ricordiamo brevemente i canoni dell'impilamento: esso non avviene a 37° e, una volta avvenuto a basse temperature, è reversibile a 37°. L'impilamento non è allontanabile coll'assorbimento, l'agglutinazione sì; non esiste autoagglutinazione: ogni aggregamento di globuli rossi per azione del proprio siero è impilamento. Questo non sopporta diluizioni, la agglutinazione sì. L'invecchiamento e la lecitinizzazione dei sieri sopprimono l'impilamento non l'agglutinazione. Aggiungo, a conferma di quanto rilevò già il Lattes, che anche l'invecchiamento dei globuli rossi fa scomparire l'impilamento.

Riguardo all'aspetto dei due fenomeni è noto che, spesso, non è facile, in presenza di gruppi informi di eritrociti, distinguere se vi siano pile di monete o no. Cosicchè, fermo restando che l'accollamento per le faccie è impilamento e l'accollamento per i bordi è agglutinazione, non potendosi sempre avere quadri netti, riterremo assiomatico che ogni aggregamento ottenuto con sieri diluiti 1-3 o con sieri vecchi o lecitinizzati o con globuli rossi vecchi è isoagglutinazione.

Sulla base di questi dati è lecito, a quanto mi sembra, riavvicinare quello che io denomino agglomeramento al processo di impilamento. Di questo naturalmente non ritengo come analogo che l'aggregarsi dei globuli rossi, essendo elemento accessorio del fenomeno e la particolare forma e la speciale disposizione degli eritrociti nei sieri impilanti. Penso del resto che gli autori che, come il Lattes, hanno studiato l'impilamento quale simulatore di auto-agglutinazione, vedano in esso come più importante appunto l'elemento aggregazione.

La questione della reciproca attrazione dei globuli nei sieri impilanti non è nuova. Esclusa la presenza di auto-agglutinine si pensò ad un'energia fisica, agente sulle emazie. A. Capogrossi parla di attrazione capillare e crede che nell'agglutinazione vera e propria vi siano due momenti: la fissazione dell'agglutinina e l'attrazione dei corpuscoli carichi e modificati da essa (conformemente alle teorie sulla agglutinazione batterica); questo A. ha ripetuto e convalida le esperienze del Salvioli. In altro lavoro lo stesso Capogrossi manifesta la convinzione che nel siero vi siano normalmente le condizioni di attrazione reciproca fra eritrociti. Biffi ha visto che la forma delle emazie è decisiva per l'impilamento: se esse vengono formolizzate, l'impilamento è sostituito da un aggregamento tipo agglutinazione, il che ho constatato io stesso. Sulla natura dell'impilamento vedasi anche il lavoro di Heidenhain, dove parla del fenomeno da lui denominato « Sympexis ». Forse l'auto-agglutinazione dei globuli rossi vecchi di capra, vista da Bond, è dovuta alla scomparsa della proprietà impilante, cosicchè il fattore agglomerante ha potuto uscire in evidenza; dalle prove di controllo di A. Careri si apprende che il siero agglomera questi

globuli fino ad alte diluizioni, e che le pretese agglutinine non sono assorbibili; risulta però anche che questi globuli sono agglomerati da semplice soluzione fisiologica.

Sarebbe utile studiare parallelamente il titolo agglomerante dei sieri rispetto ai vari corpuscoli. Sia detto di passaggio che il siero descritto dal Lattes (*Haematologica*, 1922) è potentissimo agglomeratore di ogni corpuscolo e nello stesso tempo validissimo agglutinatore.

È singolare che il Salvioli, rilevando differenze individuali nei sieri quanto ad « agglutinine » per l'inchiostro di china, trova titoli non distanti dai comuni delle iso-agglutinine, e lo stesso A. parla dell'azione inibente sui sieri attivi per opera degli inattivi, come il Lattes per l'impilamento ed afferma, che le sue agglutinine resistono all'essiccamento come noi sappiamo delle iso-agglutinine. Fin d'allora il Salvioli ha stabilito che le sue « agglutinine » scompaiono a 62°; è noto che le agglutinine normali sono più termolabili (61°-62°) che quelle immunitarie, che possono resistere fino 75°-80°.

Affatto recentemente due lavori di P. Mino portano in luce alcuni dati che almeno in parte servono a caratterizzare l'impilamento ed a riavvicinarlo all'agglomeramento. Secondo i detti lavori viene conservata la distinzione tra impilamento e iso-agglutinazione, attribuendosi molta importanza nella produzione del primo fenomeno alla concentrazione delle globuline: avviene così che un siero, artificialmente arricchito di globuline, dimostra un aumento del potere impilante; nessuna influenza sulle iso-agglutinine esercita la deglobulinizzazione dei sieri, i quali continuano ad essere forniti di iso-agglutinine specificamente assorbibili, mentre il potere impilante artificialmente conferito ai sieri non è allontanabile coll'assorbimento. La pseudo-agglutinazione, l'impilamento, avrebbe rapporti stretti con la sedimentazione dei globuli rossi e, come questa, sarebbe regolata da condizioni atte a variare la carica elettrica dei globuli e la viscosità del plasma. Dalla combinazione quantitativa di queste proprietà fisiche derivano agli eritrociti ed al plasma rapporti vari, che dànno ragione di differenze individuali nell'intensità dei fenomeni. Giova qui notare che, secondo Mino, nell'impilamento le emazie non si comportano passivamente, ma dimostrano un contegno individuale, sì che non viene confermata l'opinione di Lattes, secondo il quale l'azione impilante è dovuta in maniera caratteristica ed unica ai sieri.

***

L'aver asserito che le due categorie di fenomeni impilamento e agglomeramento siano in effetto l'espressione di un processo unico, rende necessario indagare se l'impilamento obbedisca alle stesse leggi che governano l'agglomeramento; in particolare è opportuno controllare l'azione della temperatura sull'impilamento. Come si comporta questo di fronte al fattore termico? Si sa che a 37° non avviene e che, una volta avvenuto, è reversibile a 37° (il che si constata nelle prove macroscopiche - Lattes). È veramente così? Se un preparato in goccia pendente, impilato, viene portato a 37°, le pile non si disfanno; al contrario diventano anche più solidamente cementate. Anche il Lattes afferma che solo a 50°-60°, quando sta per cominciare l'emolisi, si disfanno le pile. Come

conciliare le due affermazioni? Forse nelle prove macroscopiche si ha una apparente reversibilità, dovuta al fatto che, per ragioni meccaniche, i grani più grossi si rompono, sì che la sospensione perde l'aspetto granulare caratteristico. Ma l'impilamento non è reversibile: esso è invece probabilmente favorito dalla temperatura di termostato. Occorre però che prima si inizi a bassa temperatura, perchè, per sè sola, la forma a disco dei globuli non basta a far sì che gli elementi si attraggano; questa attrazione può essere dovuta appunto al fattore agglomerante, per suo conto messo in azione dal freddo. Il potere impilante del siero si può dunque ritenere atto ad influenzare la forma dei globuli rossi e non l'aggregazione di questi: si comprenderebbe così come nessuna azione possano esercitare sul potere agglomerante quelle sostanze che, come la lecitina, non toccano affatto la forza aggregante, ma solo la forma dei corpuscoli sospesi nel siero.

Lecitinizzando o invecchiando i sieri o i globuli rossi la forma di questi cambia e da biconcava diventa sferica. Il raccogliersi in pile di monete mi pare abbia questa grande importanza che gli eritrociti, aderendo per le faccie, assumono rapporti così stretti che non si riesce più a distaccarli, se non a temperature, alle quali sta per cominciare un'alterazione radicale di essi. Come si è visto, i lipoidi che hanno azione così profonda sui globuli rossi, non esercitano alcuna influenza sull'agglomeranto di altri corpuscoli. L'impilamento vero e proprio non ha dunque nulla, o ben poco, a che fare colla forza che attira un globulo verso l'altro, questa è la proprietà agglomerante unica in tutti i casi; se vi sono le condizioni perchè i globuli biconcavi aderiscono per le faccie si avrà l'impilamento; se non vi sono, i globuli sferici aderiranno per un punto solo della loro superficie. Per studiare l'agglomeramento converrà dunque eliminare fino agli ultimi residui il fattore impilante.

Ho dunque cercato di studiare l'influenza della temperatura sull'agglomeramento dei globuli rossi, eliminate le condizioni che dànno luogo a formazione di rotoli di monete. Se non che ho dovuto convincermi che il problema, scivolando subito nella dibattuta questione dell'auto-agglutinazione, si complicava in maniera imprevista. Devo lo svolgimento delle mie indagini ad una osservazione del dott. V. Debenedetti. Questi venuto in possesso di un siero, che, secondo le attuali vedute, si poteva ritenere spiccatamente impilante, ne intraprese lo studio in base alle regole dell'impilamento e constatò: 1) che questo sopportava altissime diluizioni; 2) che sopprimendo colla lecitina l'impilamento, il siero agglutinava in modo reversibile i globuli rossi di altri tipi; 3) che soppresso il potere impilante, nella stessa maniera le emazie dello stesso tipo venivano aggregate e l'aggregamento era reversibile. Come spiegare questi fatti? O l'impilamento sopportava altissime diluizioni e non era soppresso dalla lecitina, o quello che si osservava era vera e propria agglutinazione, auto- ed iso-agglutinazione. Il dott. V. Debenedetti darà presto conto di indagini da lui compiute, che, necessariamente, hanno avuto per logica conclusione l'affermazione che esiste veramente una auto-agglutinina. Nello stesso tempo, e in contraddizione di questa affermazione, questa autoagglutinina, munita del requisito più tipico, l''assorbibilità, dimostrata colla prova di Landsteiner, si rilevò come assolutamente aspecifica, attiva cioè sia coi globuli rossi dello stesso tipo come con quelli di qualsiasi altro tipo. Si può dunque dire che

essa manca del requisito caratteristico delle vere agglutinine, cioè della specificità, a meno di ammettere una terza agglutinina, il che, per ragioni che qui non importa considerare, è molto difficilmente sostenibile. Sulla base di queste ed altre prove sulle quali è superfluo fermarsi crederei esatto sintetizzare come segue l'azione della temperatura sulla formazione di pile di monete e anche sull'isoagglutinazione:

1° se si abolisce la formazione a rotoli di monete sia lecitinizzando o invecchiando i sieri, sia invecchiando i globuli rossi si trova che l'iso-agglutinazione può essere reversibile a 37°; e ciò si constata nei preparati in goccia pendente;

2° se un siero isoagglutinante, che dia agglutinazione non reversibile a 37°, viene diluito, ad un dato titolo, spesso molto basso, pur essendovi ancora netta agglutinazione, questa si dimostra reversibile a 37°, in goccia pendente;

3° l'assorbimento delle isoagglutinine è molto più completo a zero che a temperature superiori; non solo, ma a temperatura un po' elevata le agglutinine si separano nuovamente.

Quanto si è riferito al numero 1° non avviene sempre: perchè? Forse residuano resti di sostanza impilante (si ricordi che, come si è detto, ciò può avvenire anche con il latte). È però chiaro che la diluizione ha la funzione di rendere inattivo il potere che provoca la formazione di rotoli di monete, diminuendone la concentrazione; e ciò dimostra che, sia nell'agglomeramento sia nell'isoagglutinazione, la reversibilità è impedita dalle disposizioni a pile (1).

Che le basse temperature favoriscono l'agglutinazione è stato provato da Landsteiner e Jagic, Landsteiner e Reich; più recentemente da Robertson e Rous, da Munter, Kosakai, Tanemoto Furuhata ed altri. Dai lavori di questi autori risulta che l'assorbimento di agglutinine diminuisce coll'aumento della temperatura; la scissione delle agglutinine assorbite invece è favorita dall'aumento di temperatura. Quelle che Landsteiner e Reich ritengono autoagglutinine del siero di coniglio, assorbite a freddo dai globuli rossi omonimi, vengono di nuovo in parte separate a 35°. L'esperimento, come è da questi AA. fatto, è assolutamente inattaccabile. Affermano ancora questi che per le isoagglutinine la reversibilità si ha anche a temperatura ambiente, e che, per le agglutinine dei sieri immuni, la reversibilità parziale si ha verso i 45°. Credo che il metodo seguito da questi AA., di fare assorbire i sieri e di scindere l'agglutinina in soluzione fisiologica, sia paragonabile a quello di osservare la reversibilità dei grumi di globuli rossi in goccia pendente. Ricordando questi lavori, voglio mettere in luce che, nel problema dell'isoagglutinazione, è necessario tener conto del fattore temperatura più di quanto si sia fatto finora. Da mie esperienze risulta che, come dissero L. e R., a bassa

(1) Ad illustrare le mie asserzioni gioverà un unico esempio: il siero M. G., descritto dal LATTES (*Haematologica*, 1922), appartenente al tipo 4°, e fortemente impilante, dopo stagionatura di parecchi mesi viene provato in goccia pendente coi globuli rossi M. G. e con altri di tipo differente: orbene coi globuli rossi M. G. si ha un aggregarsi perfettamente identico all'agglutinazione, senza alcun accenno a pile di monete, reversibile a 37°; coi globuli di altro tipo si ha lo stesso quadro colla sola differenza che la reversibilità comincia in questo caso con siero diluito 1.3-1.4.

temperatura l'agglutinazione avvenendo più intensamente che ad alta, si può avere che un siero, che ad una data diluizione non agglutina più a temperatura ambiente, continui invece ad agglutinare a basse temperature; e ciò vale per le iso- come per le eteroagglutinine: sicchè a temperatura ambiente il titolo del siero è solo apparente. Una conseguenza di rilievo è ancora questa che, a mano a mano che diminuisce la concentrazione dei sieri, le agglutinine si fissano sempre con maggiore difficoltà e in più scarsa quantità. I sieri molto potenti agiscono anche a temperature elevate, i deboli solo a basse. Questo rapporto fra temperature e concentrazione è degno della massima attenzione proprio nel problema delle isoagglutinine. Si potrebbe anzi pensare che la fissazione delle agglutinine, qualunque sia la concentrazione, non sia teoricamente mai completa, onde il permanere, nei sieri assorbiti, di una piccola quota, che non può più essere fissata neanche a zero; così pure, per l'esiguità delle concentrazioni, il fattore così detto autoagglutinante (impilante) non potrebbe essere assorbito neanche a zero. Quando le così dette autoagglutinine aumentano si può avere assorbimento a zero ed oltre; si vedrà dal lavoro di V. Debenedetti come si sia fatto giustizia troppo sommaria dell'assorbimento di queste autoagglutinine. Dalla concentrazione dipende naturalmente oltre che l'intensità dell'assorbimento e la possibilità di verificarsi del processo ad alta temperatura, anche la reversibilità dell'assorbimento.

Voglio ricordare incidentalmente che anche coi globuli di latte si rileva talora qualcosa che ricorda l'assorbimento, se così si può interpretare l'irreversibilità dell'agglomeramento di cui ho parlato più sopra.

***

Desidero affermare chiaramente che il riavvicinamento di questi fenomeni, agglomeramento e isoagglutinazione, non deve significarne l'identificazione, poichè tra di essi è marcato il profondo solco della specificità. Nello stesso tempo non è inutile insistere sulla comunanza dei fattori che agiscono sulle due categorie di fatti, la concentrazione e la temperatura, sì che il ritenere estranei l'uno all'altro, l'agglomeramento (l'impilamento) e l'agglutinazione, non pare opportuno nè giovevole. Sulla base di questo concetto i due fenomeni rientrano agevolmente nel campo di ben note esperienze sull'agglutinazione di batteri e globuli rossi. È noto come sia stato provato che l'agglutinazione non è altro che il secondo tempo di un processo di cui il primo è la fissazione dell'anticorpo. Agglutinazioni artificiali di batteri e globuli rossi si sono ottenute coi più svariati mezzi, riducendo il fenomeno ad un processo fisico che, come dice il Bordet, non ha nulla a che fare coll'immunità. E le esperienze sui globuli di latte e di altri corpuscoli sono riferite appunto qui, allo scopo di dimostrare che l'analogo fenomeno di impilamento è la banale estrinsecazione di energie comuni a tutti i sieri, più o meno sviluppate. Come ho detto più sopra, già il Capogrossi ha espresso un'opinione analoga. Ma mi piace ripetere qui che, sia nell'agglutinazione sia nell'agglomeramento in genere, la stretta dipendenza della temperatura è indice preciso di una più stretta relazione tra i due fenomeni; senza timore di azzardare novità si può dire senz'altro che l'agglutinazione è resa a noi visibile dall'agglomeramento. Questo banale feno-

meno non è tuttavia del tutto sprovvisto di interesse. Non si può trascurare alcuna nozione sullo stato di equilibrio del sangue e le ricerche innumerevoli sulla velocità di sedimentazione dei globuli rossi, fenomeno che ha innegabili legami coll'agglomeramento e quelle sulle relative proporzioni e lo stato fisico dei colloidi del sangue stesso (maggiore o minore dispersità — maggiore o minore stabilità), hanno oramai lasciato il campo puramente speculativo per la clinica. Ritengo di conseguenza non sia senza possibilità di sviluppo l'indagine su un fenomeno come questo dell'agglomeramento, se non altro con facilità perseguibile.

Cosicchè, volendo a modo di conclusione precisare quale sia il mio concetto sul fenomeno di cui ho riferito, io penso che l'agglomeramento abbia intimi rapporti e simiglianze col fattore banale, presente in tutti i sieri, che provoca la flocculazione dei corpuscoli (batteri e globuli rossi) carichi delle rispettive agglutinine; questo fattore si trova in concentrazione differente nei sieri e può raggiungere valori assai alti; esso è legato con ogni probabilità alla frazione globulinica: senza di esso non vi ha agglutinazione e non vi ha agglomeramento.

Per quanto riguarda il lato pratico della questione dell'isoagglutinazione è evidente che, come sostengono specialmente Lattes e Mino, tutto si riduce a collocare nel suo vero posto l'agglomeramento a pile dei globuli rossi. Dall'esempio portato del siero M. G. del Lattes, e di quello V. Debenedetti emerge che non è sempre piana la dimostrazione dell'impilamento. È facile comprendere come un forte titolo di sostanze agglomeranti possa mentire una vera agglutinazione, la quale non può sempre essere sicuramente scartata dagli artifici noti. Solo coll'assorbimento elettivo delle isoagglutinine specifiche si può affermare se un siero ne contenga e di quale tipo esse siano. La lecitinizzazione dei sieri, come si disse, non è sufficiente; la diluizione di essi neppure, come risulta dal caso di V. Debenedetti. L'aggiunta di sol. fisiologica ai grumi di eritrociti, la quale, secondo il Lattes, è sufficiente a romperli, nel caso siano dovuti all'impilamento, mentre ciò non avviene nella vera agglutinazione, non è sempre ripiego adeguato: lo dice il Lattes stesso, riferendo sul caso M. G. (*Haematologica*, 1922), allorchè nota che i globuli rossi impilati non si riescono a sciogliere nella pipetta contaglobuli aspirandovi soluzione fisiologica. L'aspetto microscopico dei due fenomeni è spessissimo tale che un giudizio differenziale risulta impossibile.

Certo dal punto di vista pratico è quasi sempre facile, giovandosi di alcuni di questi artifici, riconoscere la vera isoagglutinazione. Ciò non toglie importanza alle eccezioni che sono rappresentate dai sieri dotati di un alto valore agglomerante. Questo può agevolmente simulare una vera agglutinazione: vi possono essere sieri affatto sprovvisti di agglutinine per certi globuli rossi e che pure li agglomerano energicamente. E la cosa si presenta tanto più complicata in quanto anche un'altra differenza può talora cadere: intendo l'assorbimento. Come nelle prove di Landsteiner e come nel caso studiato da V. Debenedetti, così in altri sieri è probabile sarà dimostrato con assoluta certezza l'assorbimento. Certo questa non è una vera autoagglutinina, poichè non è specifica, e certo si tratta in quei casi di proprietà agglomerante straordinariamente sviluppata. Ma, allorchè il siero viene messo in contatto coll'emazie le

agglutina esso o le agglomera? In altre parole, per quali globuli rossi vi sono in esso, oltrechè banali proprietà agglomeranti, anche isoagglutinine specifiche? Basta porsi la domanda per comprendere come, in certi casi, una distinzione sicura sia difficile. Nè appare strana l'insistenza colla quale gli Autori, che hanno lavorato sulla isoagglutinazione, han cercato di liberarsi dell'imbarazzo rappresentato dall'impilamento. Da quanto ho esposto rimane dimostrato che i mezzi da essi usati non sono sempre adeguati.

***

Concludendo: l'impilamento è un fenomeno banale che ha però, per il suo meccanismo, stretti rapporti coll'agglutinazione, dalla quale si differenzia sempre per la mancanza di specificità, unico e vero suggello dei processi immunitari. Non esistono vere e proprie autoagglutinine specifiche. Sia l'impilamento che la così detta autoagglutinazione sono dovute ad una proprietà dei sieri che si può denominare agglomerante. Sieri eccezionalmente agglomeranti possono simulare l'autoagglutinazione.

BIBLIOGRAFIA.

Biffi. Ann. Igiene sper., 13, p. 232, 1903.
Careri. Atti R. Acc. Peloritana, 30, 1922.
Capogrossi. Riforma Medica, 1902, 82, p. 74.
Id. Ann. Igiene sper., 14, p. 556, 1903.
Furuhata, citato da Kongress. Z. Blatt. f. d. ges. Inn. Med., 1922.
Kosakai, citato da W. Berger. Klin. Woch., n. 25-26, 1923.
Landsteiner e Jagic. Münch. Med. Woch., 1903, 764.
Landsteiner e Reich. Z. Blatt. f. Bakt., 1905, 39, p. 83 e 713 Orig.
Lattes. Arch. Antrop. crim. Psich. e Med. legale, 1915, 36. fasc. 4-5.
Id. Giornale R. Acc. med. di Torino, 1921, p. 57.
Id. Bollettino R. Acc. Peloritana, 5 dicembre 1921.
Id. Atti R. Acc. Peloritana, 29, 1921.
Id. Atti R. Acc. Peloritana, 30, 1922.
Id. Haematologica, vol. III, Suppl. fasc. 1, 1922.
P. Mino. Riforma Medica, 1923, n. 17, p. 386.
Id. Riforma Medica, 1923, n. 21, p. 482.
H. Munter. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektions, Kr, Bd. 94, H. 2-3, 1921.
S. Salvioli. Giornale R. Acc. Med. di Torino, vol. IV, p. 61, 1898.
Id. Giornale R. Acc. Med. di Torino, vol. V, p. 67, 1893.

IV.

Croce Rossa Italiana.
Sanatorio « Birago di Vische » - Torino (I Reparto)

Ricerche sul valore clinico della "reazione sulla velocità di precipitazione dei globuli rossi", nella tubercolosi polmonare

per il dott. Carlo Verdina, Capo Reparto.

Il problema prognostico nella tubercolosi polmonare cronica è tuttora uno degli argomenti più complessi e di ardua soluzione specie perchè strettamente connesso col giudizio di attività del focolaio specifico, giudizio pur esso di non facile e sicura valutazione.

Son quindi pienamente giustificate le affannose e molteplici ricerche fatte in questi ultimi tempi a tale riguardo, tra le quali hanno assunto particolare interesse quelle chimiche sul sangue finora trascurate in confronto a quelle morfologiche, batteriologiche e sierologiche. Vediamo così alle indagini sul comportamento degli albuminoidi del siero sanguigno (Alder) succedere uno studio completo sulle albumine del plasma sanguigno (Frisch), ricerche che preparano direi quasi il terreno a quelle sulla velocità di precipitazione dei globuli rossi, ben più interessanti dal lato clinico, ed a quelle sulla flocculazione del plasma di facile applicazione pratica.

Sulla 1ª di queste due ultime, intendo trattenermi brevemente cercando di stabilire in base ai risultati ottenuti, quale sia il suo reale valore pratico e se sia quindi applicabile con profitto nell'esercizio clinico.

La reazione di velocità di precipitazione dei globuli rossi è essenzialmente basata sul fatto, che, se si estrae del sangue da una vena e, rendendolo incoagulabile coll'aggiunta di citrato sodico o irudina, lo si pone in un tubetto di vetro, si osserva che i globuli rossi dapprima rimangono sospesi nel plasma, ma poi lentamente per il proprio peso precipitano in basso e si raccolgono al fondo del tubetto separandosi nettamente dal plasma soprastante.

Ora se si considera la velocità con cui avviene la sedimentazione dei globuli rossi si nota che essa anzichè essere costante varia secondo i singoli individui ed il sesso (nelle donne la sedimentazione è più rapida) entro limiti abbastanza ampi; in casi patologici poi tali variazioni assumono differenze ben più spiccate.

Non è da credere frattanto che tale differente comportamento nella sedimentazione dei globuli rossi in determinate circostanze sia un' osservazione del tutto recente; già nella prima metà del secolo scorso alcuni medici l'avevano notata, ma solo nel 1918 il Fahraes seppe connettarla coi moderni metodi di ricerca e dargli così un'importanza clinica notevole. Quest'A. e successivamente il Linzenmeyer usarono tale reazione « sulla velocità di precipitazione dei globuli rossi » (che d'ora innanzi chiameremo per brevità (RVP.) per la diagnosi di gravidanza ritenendola specifica di tale stato fisiologico, ma successivamente altri ricercatori quali il Plaut, Runge, Popper, ecc., avendo ottenuto risultati consimili in altre malattie dimostrarono la mancanza di specificità della reazione.

Dato il fervore di studi sulla tubercolosi, naturalmente la RVP. venne applicata pure ad essa ed il Westergren, Frisch e Starling, Dreyfus e Hech Grafe se ne occuparono minutamente.

Volendo considerare brevemente a quali conclusioni siano tali autori pervenuti si nota anzitutto che tutti concordano nell'ammetttere un'influenza costante, nel senso di un acceleramento, dell'infezione bacillare sulla RVP.; comunque data la mancanza di specificità della reazione come già sopra dissi, la sua utilizzazione come unico mezzo diagnostico, specie nelle forme iniziali non può dare sicuro affidamento. Ben più utile invece sarebbe la sua valutazione per la prognosi di tale malattia poichè data la sua spiccata sensibilità, rispecchierebbe con una certa fedeltà il carattere anatomico ed il decorso dell'infezione bacillare, modificandosi parallelamente ad essi.

Recentemente poi il Grafe si è valso della RVP. anche per la differenziazione di una forma attiva di TBC. da una latente e nei casi dubbi si è servito di piccole iniezioni di tubercolina (0.03-0.10 mmg. Al tuberkulin) tali da non determinare alcun rialzo termico. Con tale procedimento egli avrebbe notato che mentre nelle forme attive si avrebbe una modificazione della RVP., di regola un aumento, nelle persone normali o guarite questa mancherebbe completamente.

Questo ripeto sommariamente è quanto venne finora fatto a proposito della prova sulla precipitazione dei globuli rossi nel riguardo della Tubercolosi.

Considerando frattanto il particolare interesse risvegliato da tali ricerche ho creduto di una certa utilità pratica riprenderne lo studio applicandole sistematicamente ad un buon numero di malati del mio reparto. Prima però di esporre le ricerche personali credo utile dire qualche cosa sull'importanza teorica della reazione: molte ipotesi vennero fatte da varii ricercatori (Fahrëus, Hober, Linzenmeyer, Oettingen, Sachs, Frisch) ma tuttavia regna ancora molta incertezza. La densità relativa dei globuli e del plasma invocata non basta a rendere esattamente conto delle variazioni del fenomeno; per Haan la sedimentazione sarebbe tanto più rapida quanto più facilmente i singoli globuli rossi si raggruppano a pila di monete. Ma quale è il meccanismo di quest'ultimo fenomeno? I recenti lavori del Vorschutz portano a far ritenere che la sedimentazione sia sopratutto regolata da fenomeni elettro-chimici, secondo la ipotesi già emessa dal Höber e Fahrëus e due fattori interverrebbero a tal riguardo:

1) la ricchezza del plasma in globuline; queste ultime per la loro carica positiva neutralizzando la carica negativa che è ripartita nel sangue normale sulla superficie dei globuli;

2) la ricchezza dei globuli medesimi in nucleoproteidi, non avendo il tenore di emoglobina a tale riguardo alcuna importanza.

Comunque senza entrare qui in minuti particolari conviene ricordare che con molta probabilità la RVP. è in rapporto a modificazioni nella composizione della albumina del plasma ed in prima linea del fibrinogeno (Frisch) modificazioni che a loro volta determinano variazioni fisico-chimiche (ed elettrolitiche) del sangue influenti spiccatamente sul suo grado di agglutinazione e quindi sulla velocità di precipitazione dei globuli rossi che ne è alla stretta dipendenza (Starlinger).

*
* *

Dato il fatto della mancanza di specificità della reazione non ho creduto insistere ulteriormente sul suo eventuale valore diagnostico, mentre invece mi sono occupato particolarmente di stabilire, anzitutto la reale importanza della prova per differenziare fra di loro le singole forme cliniche della tubercolosi, ed oltre ciò se essa permetta di poter avere un criterio esatto sulla attività o inattività del focolaio specifico. Inoltre tenendo conto sistematicamente della reazione alla tubercolina nei pazienti in esame ho cercato pure di vedere in che grado le reazioni immunitarie svolgentisi nell'organismo si ripercuotano sulla RVP.

Tutte le ricerche vennero praticate su infermi degenti in sanatorio (generalmente al loro ingresso ed alla loro uscita) e quindi sottoposti a ripetute visite ed a controllo radiologico sì da poter stabilire esattamente la diagnosi e poterne seguire il decorso clinico per tutto il periodo della cura.

Nella classificazione clinica dei singoli casi esaminati ho preferito alla classificazione del Bacmeister, rivolta esclusivamente alle lesioni del parenchima polmonare, quella del Bard-Piery, correntemente usata nel nostro Sanatorio, ed in certo qual modo più completa, tenendo poi in particolare considerazione il carattere evolutivo del processo ed il comportamento della curva termica (cfr. colonna 4 e 5 della tavola I).

Il numero complessivo di osservazioni raccolte è di 140; nelle tavole però per brevità non le ho riportate tutte, ma bensì solo alcune e particolarmente le più caratteristiche, per differenza fra singoli valori della RVP. sì da poter far risaltare, in certo qual modo, i limiti di oscillazione di ciascuna forma. Come base frattanto per poter giudicare nelle successive ricerche ho applicato la RVP. su 12 persone sane stabilendo così una media normale, il cui valore si aggira con ampie oscillazioni sui 300 minuti: valori al di sotto di 225 M. si debbono però ritenere sempre come patologici.

Nella tavola I ho riunito per ogni singolo caso i risultati ottenuti colla RVP. e per avere un concetto maggiormente esatto su quanto cerco di stabilire ho riportato di fianco ad essi alcuni dati clinici che non mi sembrano privi di importanza per rendere più completa la ricerca. Nella colonna 6 figurano così i risultati dell'esame microscopico dello sputo, rispetto al bacillo di Koch e nella 8ª i valori della pressione sanguigna sistolica ottenuti col Riva-Rocci.

Nella tavola II invece ho riportato i dati fornitimi da ripetute determinazioni della RVP., praticate a distanza di tempo vario in rapporto a modificazioni cliniche od immunitarie esplicantesi sia durante il corso della malattia, che in seguito ad applicazioni terapeutiche intraprese.

Anche qui, sempre per avere il quadro clinico più completo, ho unito le modificazioni termiche, il reperto dell'escreato, e della pressione sanguigna e di più il comportamento del peso ed alcune osservazioni sul decorso clinico.

Di alcuni casi più interessanti poi colla curva termica ed i rispettivi valori della RVP. ho costruito alcuni diagrammi che rendono certamente più evidenti le sensibili oscillazioni di velocità nella precipitazione delle emazie in rapporto appunto alle modificazioni cliniche.

Il diagramma 2° dimostra il rapido acceleramento della RVP. in rapporto ad una *poussée* evolutiva accompagnata da una emottisi, acceleramento che va scomparendo col migliorare delle condizioni generali; il diagramma 3 (cfr. tavola II, n. 8) dà una dimostrazione evidente della sensibilità della RVP. che si modifica rapidamente col comparire di un versamento, col leggero riassorbirsi di quest'ultimo e colla sua successiva trasformazione pioide.

In quanto alla tecnica per la determinazione della velocità di precipitazione essa non presenta difficoltà. Secondo le indicazioni fornite dal Linzenmeyer mi sono servito di tubetti capillari di vetro della lunghezza di mm. 60, tali cioè da contenere abbondantemente 1 cc. di liquido, ed il cui diametro interno è di mm. 5. I singoli tubetti portano un segno in alto in corrispondenza

Tavola I.

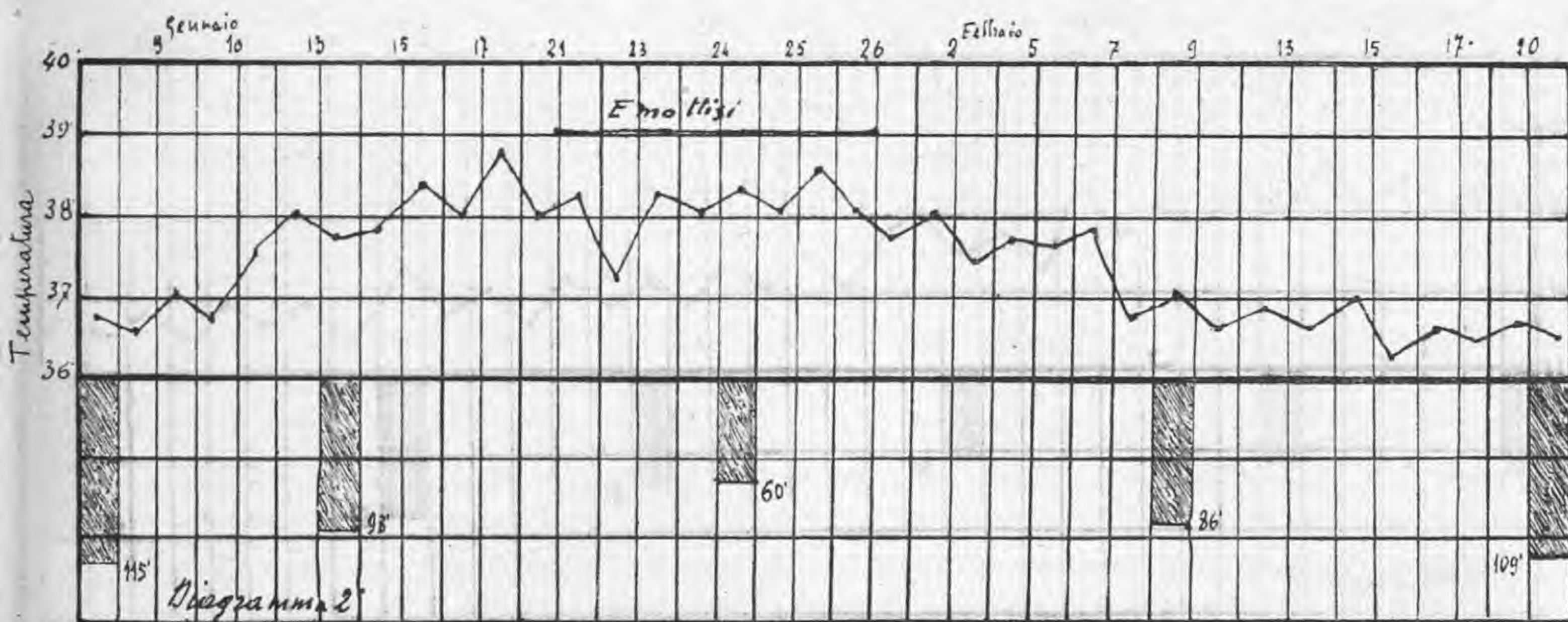
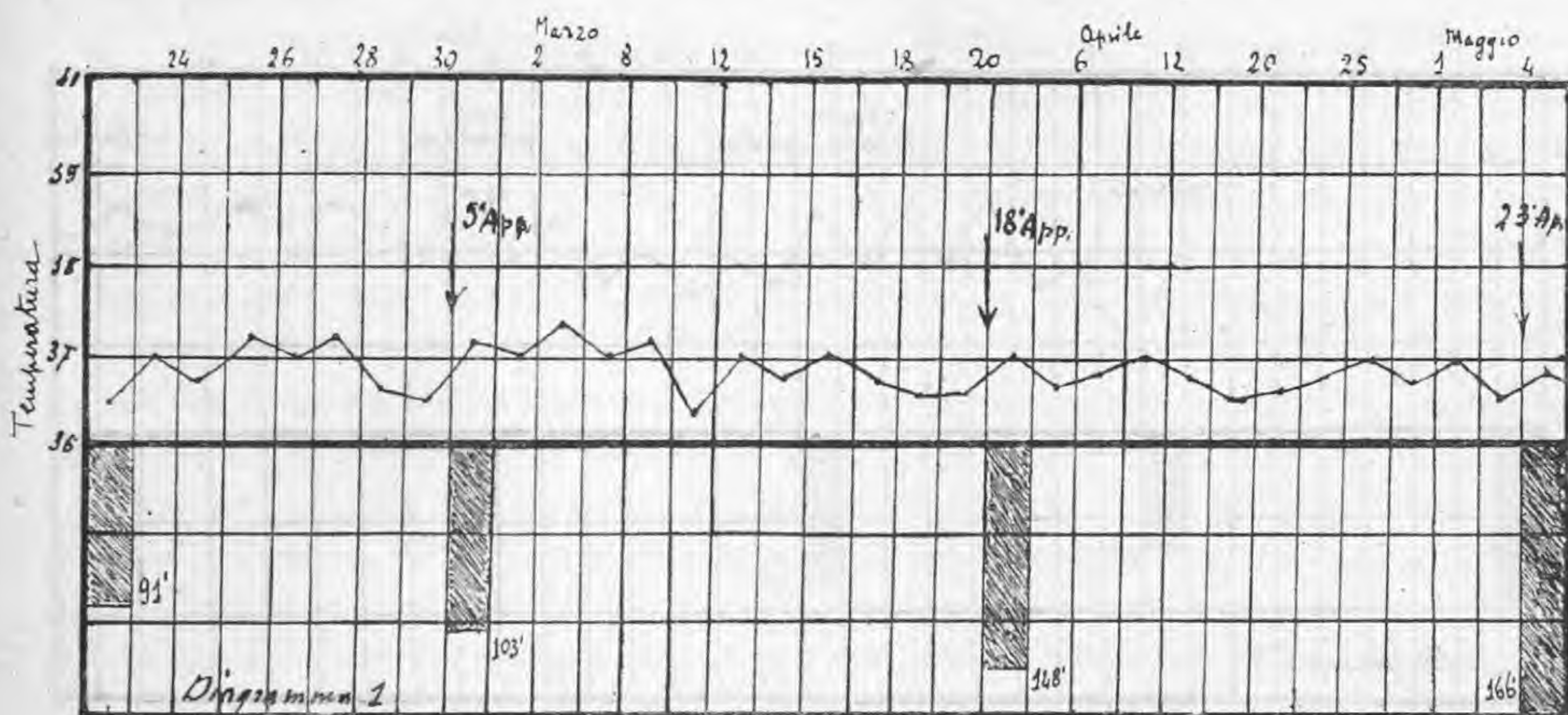
Num. protoc.	Nome	Diagnosi clinica	Andamento del processo	Curva termica	Escreato	Cutireazione	Pressione sanguigna	R. V. P.
1	A. [illegible]	Corticopleurite fibrosa	Stazionario	Apirettico	—	+	118	122
2	L. M.	Bronchite tubercolare	Stazionario	Apirettico	—	+	125	82
3	G F.	Tisi cavitaria stazionaria	Tend. latenza	Apirettico	—	+	93	72
4	I. A.	Pleurite secca recidivante	Latente	Apirettico	—	+	130	278
5	M. P.	Pleurite secca recidivante	Tend. latenza	Apirettico	—	+	141	225
6	R. A.	Tubercolosi ghiandole bronchiali	Latente	Apirettico	—	+	115	145
7	U. N.	Tisi caseosa	Progressivo	Subfebbrile	+	—	71	29
8	B. L.	Tubercolosi fibrocaseosa comune	Stazionario	Subfebbrile	+	+	111	52
9	R. C.	Tubercolosi fibrocaseosa comune	Progressivo	Iperfebbrile	+	+	94	26
10	F. P.	Tubercolosi fibrosa	Tend. latenza	Apirettico	—	+	113	56
11	G. G.	Tubercolosi fibrosa diffusa con bronchite	Stazionario	Subfebbrile	—	+	110	66
12	L. I.	Tisi cavitaria stazionaria	Tend. latenza	Apirettico	—	+	102	61
13	V. N.	Pneumonite caseosa	Progressivo	Iperfebbrile	+	—	68	16
14	S. G.	Splenopolmonite tubercolare	Progressivo	Iperfebbrile	+	+	64	11
15	R. B.	Corticopleurite fibrocaseosa	Stazionario	Subfebbrile	—	+	98	77
16	G. M.	Bronchite tubercolare superficiale . .	Stazionario	Apirettico	—	+	148	118
17	O. A.	Tubercolosi abortiva	Latente	Apirettico	—	+	150	256
18	D. L.	Tubercolosi abortiva	Latente	Apirettico	—	+	130	159
19	E. D.	Tisi fibro-ulcerosa cachetizzata	Progressivo	Subfebbrile	+	—	86	24
20	M. F.	Tubercolosi miliare discreta	Progressivo	Iperfebbrile	+	—	62	6
21	B. E.	Tisi cavitaria stazionaria	Stazionario	Apirettico	—	+	169	52
22	M. O.	Tubercolosi abortiva biapicale	Tend. latenza	Apirettico	—	+	141	225
23	R. V.	Tubercolosi ghiandole bronchiali	Stazionario	Apirettico	—	+	140	120
24	B. A.	Tubercolosi ulcero-caseosa	Progressivo	Subfebbrile	+	±	97	36
25	M G.	Tisi caseosa	Progressivo	Iperfebbrile	+	—	84	26
26	P. R.	Pleurite secca recidivante	Latente	Apirettico	—	+	140	260
27	L. P.	Tubercolosi fibrosa	Tend. latenza	Apirettico	—	+	101	64
28	S I.	Corticopleurite fibrocaseosa	Progressivo	Subfebbrile	+	+	96	38
29	R. L.	Tisi cavitaria stazionaria	Stazionario	Subfebbrile	+	+	109	36
30	A. I.	Tisi caseosa	Progressivo	Iperfebbrile	+	—	65	19
31	R. L.	Pleurite secca recidivante	Tend. latenza	Apirettico	—	+	146	2[illegible]7
32	F. M.	Corticopleurite fibrosa	Stazionario	Apirettico	—	+	104	80
33	R. M.	Tisi fibrosa diffusa con bronchite . . .	Stazionario	Subfebbrile	+	+	105	58
34	L. N.	Tubercolosi miliare generalizzata	Progressivo	Iperfebbrile	+	—	63	11
35	G. O.	Pneumonite caseosa	Progressivo	Iperfebbrile	+	±	81	24
36	P. N.	Corticopleurite caseosa	Progressivo	Iperfebbrile	+	+	101	41
37	M. P.	Tubercolosi ghiandole bronchiali	Latente	Apirettico	—	+	110	95
38	A. G.	Tubercolosi fibrosa densa	Stazionario	Apirettico	—	+	104	102
39	R. A.	Tubercolosi fibrocaseosa comune	Stazionario	Subfebbrile	+	±	105	75
40	N. O.	Tubercolosi fibrocaseosa comune	Progressivo	Subfebbrile	+	—	91	25
41	B. E	Tubercolosi miliare con meningite . .	Progressivo	Iperfebbrile	+	—	71	7
42	R. F.	Tubercolosi abortiva biapicale	Latente	Apirettico	—	+	138	130
43	M. A.	Tisi caseosa	Progressivo	Iperfebbrile	+	—	91	10
44	P. R.	Tisi cavitaria stazionaria	Stazionario	Subfebbrile	+	+	101	34
45	V. Q.	Tubercolosi ghiandole bronchiali	Latente	Apirettico	—	+	132	160
46	T. L.	Tubercolosi fibrocaseosa comune . . .	Progressivo	Iperfebbrile	+	+	101	34
47	E. I.	Tubercolosi ulcero-caseosa	Progressivo	Iperfebbrile	+	+	89	20
48	C. P.	Corticopleurite fibrosa	Stazionario	Apirettico	—	+	104	80
49	N. G.	Tubercolosi fibrosa densa	Stazionario	Apirettico	—	+	102	78
50	L. O.	Tisi fibro-ulcerosa cachetizzata	Progressivo	Subfebbrile	+	—	95	32
51	F. A.	Corticopleurite fibrocaseosa	Stazionario	Subfebbrile	—	+	112	80

TAVOLA II.

Num. protoc.	Nome	Diagnosi clinica	Annotazioni cliniche	Curva termica	Escreato	Cutireazione	Pressione sanguigna	R. V. P.	Peso
1	G. M.	Tubercolosi fibrosa densa	— — —	Apirettico	—	+	109	92	+
			Localizzazione laringea	Apirettico	—	+	109	79	=
2	P. B.	Pleurite secca cronica - Linfomi al collo		Apirettico	—	+	128	91	=
			5ª applicazione raggi ultravioletti	Apirettico	—	+	—	103	=
			18ª applicazione raggi ultravioletti	Apirettico	—	—	130	148	+
			23ª applicazione raggi. Miglioramento notevole	Apirettico	—	+	132	166	+
3	A. T.	Tubercolosi fibrosa sinistra . . .	Condizioni stazionarie	Apirettico	—	+	104	72	=
			Emottisi	Subfebbrile	+	+	102	54	—
4	P. B.	Fibrocaseosa comune	Andamento progressivo 1ª applic. pneumotor.	Subfebbrile	+ +	±	105	57	—
			12ª applic. pneumotor.	Apirettico	+		—	73	=
			21ª applic. pneumotor.	Apirettico	—	+	108	88	+
5	L. C.	Tisi cavitaria stazionaria	1ª applic. pneumotor.	Subfebbrile	+	+	95	70	—
			10ª applic. pneumotor.	Apirettico	—	+	98	92	=
6	M. C.	Corticopleurite fibrocaseosa . . .	— — —	Apirettico	—	+	103	71	=
			Localizzazione laringea	Apirettico	—	+	102	55	=
7	P. R.	Tubercolosi fibrocaseosa destra .	Stazionaria	Apirettico	—	+	198	66	=
			Emottisi	Apirettico	—	+	101	60	—
8	A. E.	Pneumotorace terap. destro . . .	— — —	Apirettico	—	+	123	96	+
			Versamento	Subfebbrile	—	±		60	—
			Parziale riass.	Subfebbrile	—			72	=
			Riformazione ess.	Subfebbrile	—	+	90	51	=
			Piotorace	Subfebbrile	—	—	86	18	—
9	G. M.	Tubercolosi fibrosa biapicale . . .	Stazionaria	Apirettico	—	+	109	92	—
			Localizzazione laringea	Apirettico	—	=	109	79	—
10	R. L.	Tubercolosi abortiva		Apirettico	—	+	137	210	+
			Localizzazione renale	Subfebbrile	+ orine	+	137	160	=
11	A. D.	Tubercolosi fibrocaseosa sinistra .	Andamento progressivo	Iperfebbrile	+	+	113	70	—
			12ª applic. pneumotor.	Apirettico	—	+	115	83	=
			Versam. controlaterale	Subfebbrile	+	—	108	51	—
12	V. L.	Tubercolosi fibrosa diff. con bronchite	Stazionaria	Apirettico	—	+	106	64	=
			Poussée evolut.	Iperfebbrile	+	+	104	47	—
13	N. A.	Tubercolosi fibrocaseosa comune .	— — —	Subfebbrile	+	+	117	74	—
			6/100 mmg. Alttuber.	Subfebbrile	+	+		77	=
			2/10 mmg. Alttuber.	Apirettico	+		118	86	=
			7/10 mmg. Alttuber.	Apirettico	+	+	118	91	+
			1 mmg. Alttuber.		—	+			+
			Condizioni migliorate	Apirettico	—	+	121	98	+
14	C. G.	Tubercolosi abortiva biapicale . .	— — —	Apirettico	—	+	143	228	+
			Wassermann + +	Apirettico	—	—	143	200	=
15	U. F.	Fibrocaseosi estensiva destra . .	Progressiva	Subfebbrile	+	±	104	68	—
			1ª introduzione N.	Subfebbrile	+	+		61	=
			3ª introduzione N.	Subfebbrile	+		104	54	=
			8ª introduzione N.	Apirettico	+		114	67	=
			11ª introduzione N.	Apirettico	—	+	116	84	+
			17ª introduzione N.	Apirettico	—	+	128	98	+
16	G. G.	Tubercolosi ulcerocaseosa	Progressiva	Subfebbrile	+	—	86	33	—
			Versamento sieroso	Subfebbrile	+	±	84	21	—
17	F. M.	Corticopleurite fibrosa		Apirettico	—	+	121	115	=
			Poussée evolut	Subfebbrile	+	+		98	—
			Emottisi	Subfebbrile	+		118	60	—
			Miglioramento	Apirettico	—	+	120	102	=
18	V. P.	Bronchite tubercolare superficiale.	— — —	Apirettico	+	+	151	117	+
			Poussée con diffusione del processo	Subfebbrile	—	+	150	72	—

del cc. di contenuto, e di sotto altri tre segni in corrispondenza di 6, 12. 18 mm.

Per la prova si versa dapprima nel tubetto 0.2 cc. di soluzione di citrato sodico, indi 0.8 cc. di sangue estratto direttamente da una vena del braccio. L'aspirazione del sangue va fatta con siringa ed ago imparaffinati o messi prima in contatto colla sopracitata soluzione di citrato. Ciò fatto si osserva il tempo che trascorre fino a che il limite superiore della massa degli eritrociti, giunge rispettivamente ai segni 6, 12, 18 e si riporta in minuti; facendo la media matematica delle tre cifre ottenute si ha il valore medio di ciascun caso (Frisch).

Ad eliminare probabili cause di errore bisogna tener presente:

1) che le differenze di temperatura dànno modificazioni della velocità di precipitazione e particolarmente si ha un allungamento del tempo di sedimentazione col diminuire della temperatura;

2) durante la digestione si rende manifesto un leggero acceleramento della RVP. (Josefowicz);

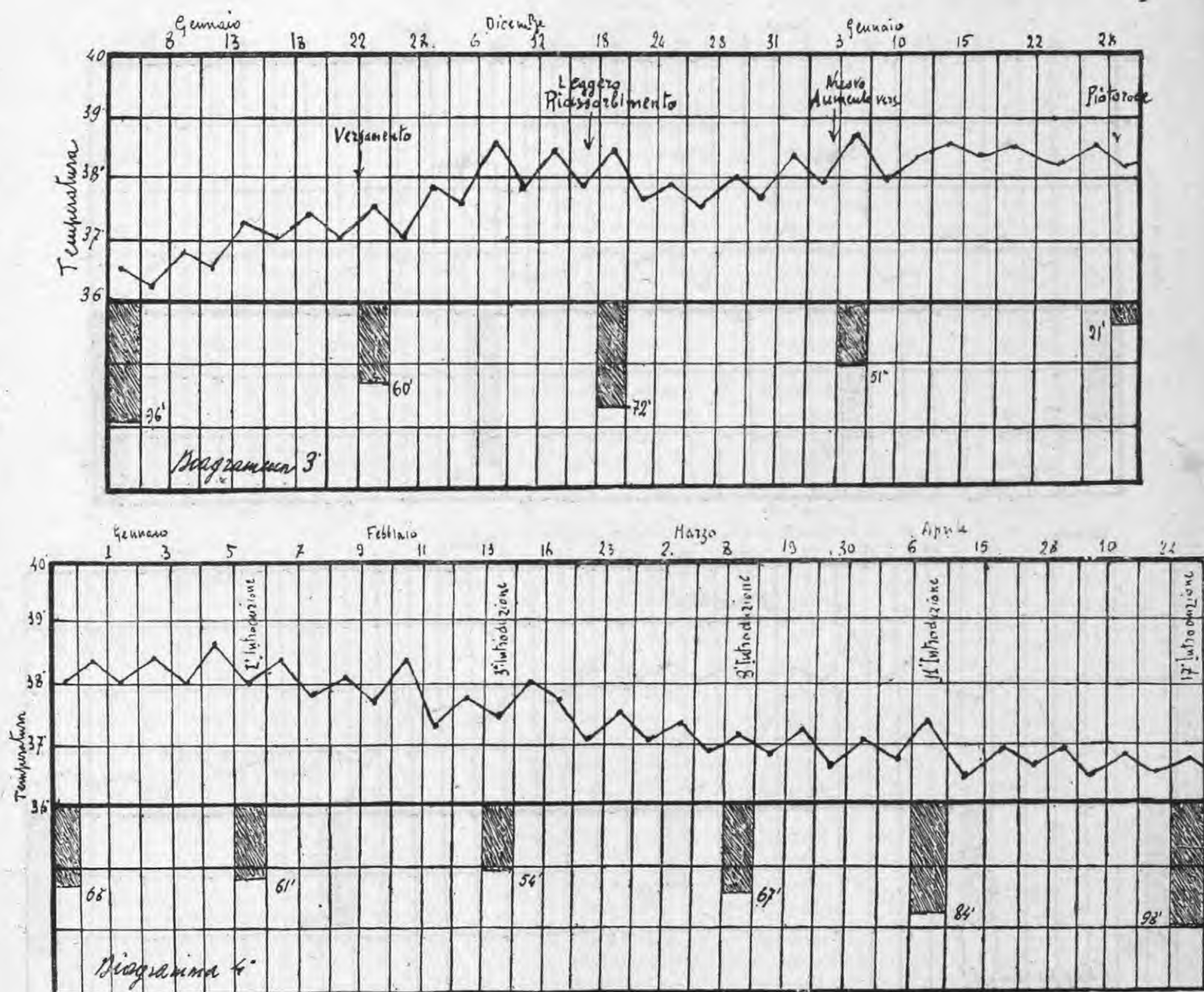
3) la RVP. avviene tanto più rapidamente quanto più scarso è il numero e quanto maggiore è il volume delle singole emazie;

4) nelle prove in cui la precipitazione avviene rapidamente il limite superiore di demarcazione fra globuli rossi e siero è assai poco netto e va seguìto con molta accuratezza solo il punto più scuro rappresentato dalla massa degli eritrociti non tenendo conto del leggero intorbidamento che può verificarsi superiormente.

***

Esaminando i risultati riportati nella tavola I risulta evidente come, parallelamente col grado di gravità dell'infezione bacillare, aumenta la velocità di precipitazione dei globuli rossi sì da aversi così delle oscillazioni ampissime che vanno da 278 a 6 minuti.

Diagramma 3

Diagramma 4

Comparando fra di loro i rispettivi valori medii delle singole forme, queste ultime si possono, a seconda dei valori forniti, riunire nei quattro gruppi seguenti:

I) Tubercolosi ulcero-caseosa; Tisi caseosa; forme pneumoniche (caseose, pleurogene e congestive); forme granuliche. RVP.: da 8 a 28 minuti.

II) Tubercolosi fibro-caseosa comune; Tisi cavitaria stazionaria; Corticopleurite fibro-caseosa. RVP.: da 28 a 59 minuti.

III) Tubercolosi fibrosa; Tisi fibrosa; Cortico-pleurite fibrosa. RVP.: da 62 a 98 minuti.

IV) Tubercolosi abortiva; Tubercolosi ghiandole bronchiali; Pleuriti secche a ripetizione; Bronchiti tubercolari. RVP.: da 130 a 150 minuti.

Il primo gruppo come ben si vede è rappresentato dalle forme attive, progressive accompagnate da intensa distruzione cellulare, a prognosi infausta.

Il secondo sarebbe formato da forme intermedie fra le prime e le seguenti, forme particolarmente caratterizzate da spiccate variazioni ed oscillazioni della RVP. in rapporto alle frequenti *poussée* evolutive insorgenti durante il loro lento evolversi. Il terzo è costituito dalle forme inattive, produttive, con spiccata tendenza alla cicatrizzazione ed all'incapsulamento dei focolai, a prognosi benigna.

Il quarto ed ultimo consta di forme, circonscritte, localizzate con scarsa reazione generale a prognosi buona. Ne risulta quindi che tra il carattere anatomo-patologico delle rispettive forme cliniche ed i dati della RVP esiste uno stretto rapporto ed è evidente come la suddivisione più sopra riportata, coincida col giudizio prognostico, che comunemente in pratica si formulerebbe. Certamente non di rado avviene di riscontrare delle differenze che a prima vista potrebbero parere contradditorie, ma non bisogna a tal uopo dimenticare che la diagnosi formulata, sia pur essa particolareggiata e rivolta al carattere anatomo-patologico delle lesioni in atto, non comporta sempre lo stesso giudizio prognostico: il fattore « resistenza individuale » ha qui una importanza grandissima e la pratica quotidiana ci insegna assai bene come da individuo ad individuo la stessa forma decorra ora benignamente con spiccata tendenza alla neoformazione fibrosa, ora invece in modo rapido estensivo con caseificazione diffusa del focolaio. Ora appunto in tali casi contradditori la RVP., essendo un indice sensibile dei processi distruttivi svolgentesi nell'organismo (Starlinger) modificandosi parallelamente al contenuto di fibrinogeno del sangue (Frisch) assume un'importanza particolare permettendo di emettere una prognosi differente da quella che comunemente verrebbe fatta.

Non meno interessanti sono i dati della tavola II, ottenuti da RVP. praticate più volte, sempre in uno stesso individuo.

Ripetendo ad intervallo di tempo vario la RVP. specie nelle forme torpide, subdole ad andamento protratto si convalidano maggiormente i risultati ottenuti colla prima prova ed inoltre, in base alle differenze eventualmente riscontrate tra i singoli valori ottenuti, si può formulare un giudizio prognostico veramente esatto; un acceleramento della RVP. nel corso della malattia deve sempre mettere in guardia poichè anche se clinicamente non si può riscontrare nulla, tuttavia sta iniziandosi qualche attivazione di focolaio o qualche complicazione, che si renderà certo palese dopo qualche tempo. Dimostrativi sono a tal riguardo il n. 10 e 16 (tav. II) in cui rispettivamente la localizzazione renale ed il versamento, vennero ricercati in base alle cospicue modificazioni della RVP. ed il caso n. 11 in cui l'insorgere di un versamento controlaterale, durante una cura pneumotoracica, fu direi quasi svelato da un improvviso abbassamento della RVP.

Naturalmente le metodiche applicazioni della RVP., ripetute ad intervalli varii, durante i singoli procedimenti terapeutici dànno modo anche di potersi

rendere conto precisamente dell'efficacia della cura, prima ancora di ogni altra manifestazione generale o di focolaio, permettendo così di potersi regolare nell'ulteriore proseguimento del procedimento terapeutico. Il diagramma 3 mostra appunto come in seguito ad irradiazioni con raggi ultravioletti (Hohersonne mit Quarzlicht) già alla 5ª applicazione la RVP. era salita a 103 m. dai 91 iniziali, pur non avendosi ancora modificazioni degne di nota, nè soggettive nè oggettive; solo alla 18ª app. queste si resero evidenti quando la RVP. era già salita a 148 m.

Il diagramma 4 costruito sui valori di varie determinazioni della RVP. durante il corso di un pneumotorace terapeutico mostra un acceleramento della prova fino alla 3ª introduzione di N, seguito però, subito dopo, col progredire del collasso polmonare, da uno spiccato e progressivo ritardo. La spiegazione di tale paradosso acceleramento iniziale, che ho potuto confermare in altri casi consimili, va ricercato probabilmente nel rapido riassorbimento dei prodotti di distruzione dei focolai, determinato dalla compressione polmonare.

Le metodiche applicazioni della cutireazione a fianco della RVP. nei malati in osservazione permettono inoltre di vedere se quest'ultima dia modo di seguire le variazioni immunitarie svolgentesi nell'organismo durante il corso della malattia, variazioni che come esporrò in altro luogo, sono assai frequenti e di cui alcune, per la loro scarsa entità, sfuggono alle reazioni tubercoliniche.

Osservando difatti i dati della tav. II risulta che, sia la reazione alla tubercolina che la RVP., subiscono mutamenti varii a seconda che l'organismo si trova in uno stato di allergia o di anergia e se pure il voler stabilire quale delle due reazioni presenti, un grado di sensibilità più spiccato a tali variazioni, paia un po' delicato, bisogna tuttavia convenire che la RVP. fornisce delle indicazioni più particolareggiate e rapide, in rapporto alla maggiore facilità che essa offre di valutazioni anche minime. Ne consegue che praticamente durante una cura immunitaria attiva mediante metodiche applicazioni della RVP. ci si può rendere conto con esattezza della sensibilità e quindi del grado di reazione dell'organismo (cfr. tav. II, n. 13) dati questi che costituiscono una preziosa guida per il successivo dosaggio della tubercolina.

Rapporti tra RVP. e Sfigmomanometria non ho potuto metterne in evidenza; di regola nei tubercolotici si ha una ipotensione costante, di grado vario i cui valori tuttavia dal lato prognostico non hanno eccessiva importanza: pressioni basse non permettono con sicurezza una prognosi infausta e solo un eventuale aumento nel corso della malattia può essere ritenuto come un indice prognostico favorevole.

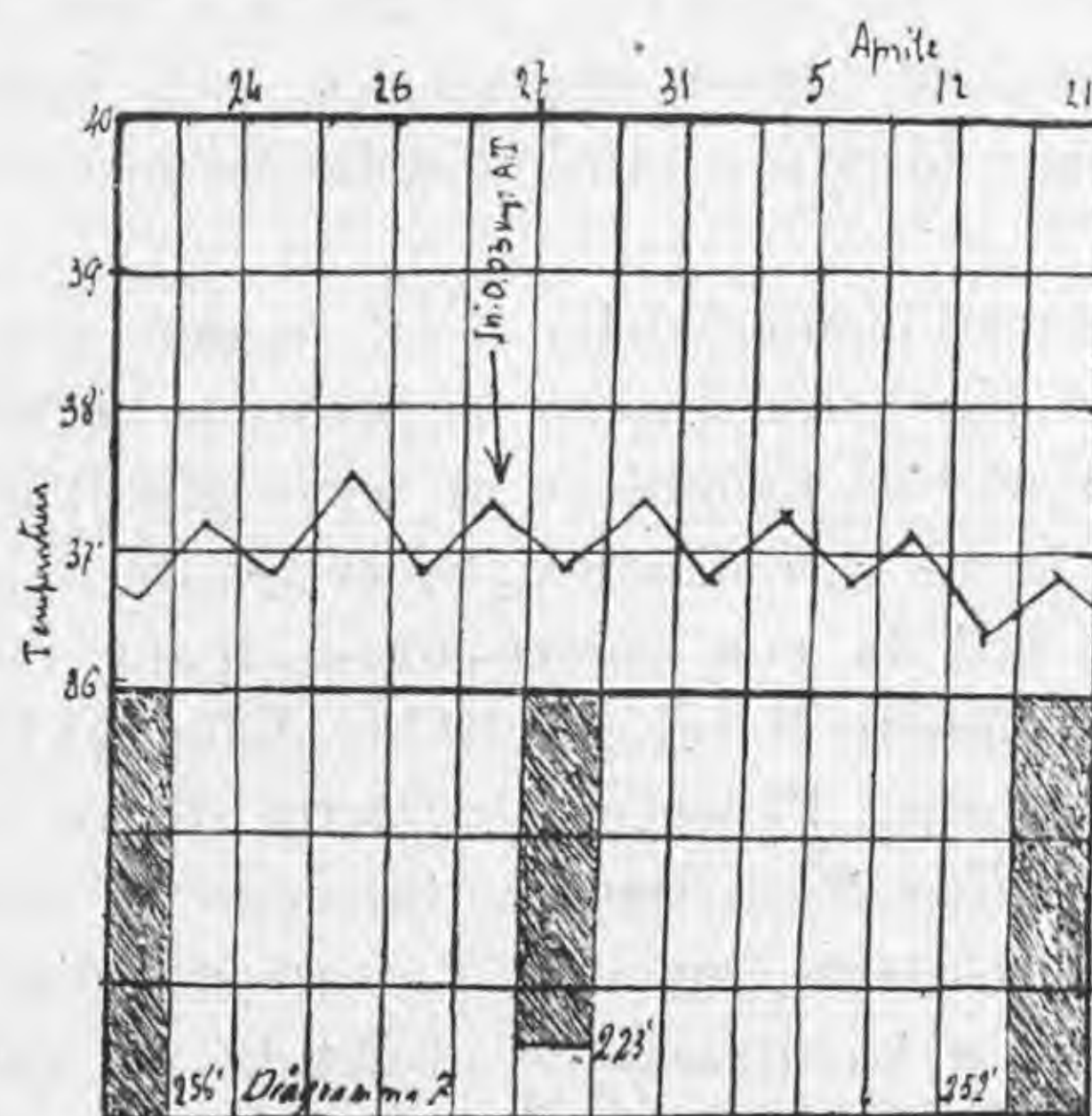
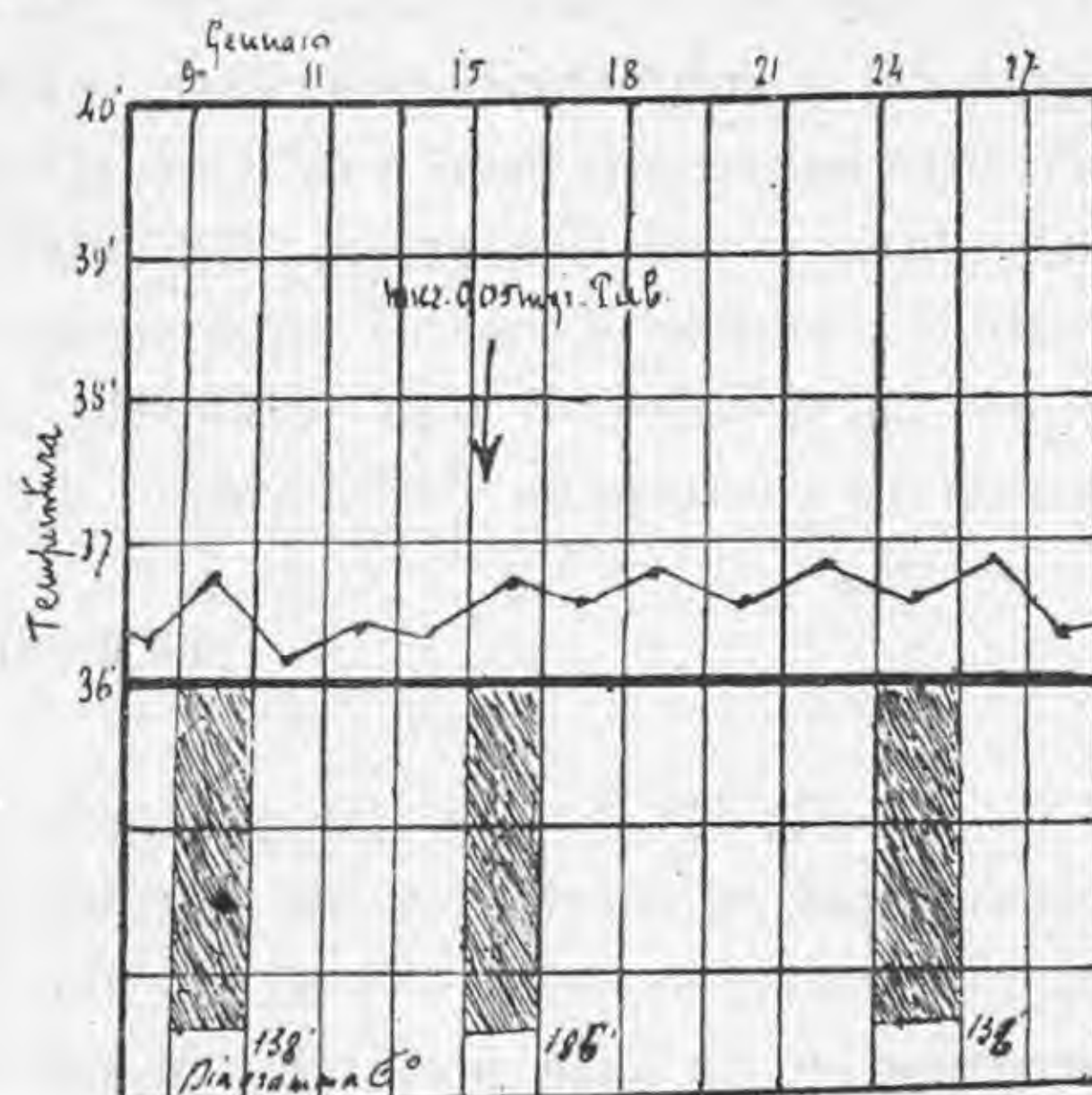
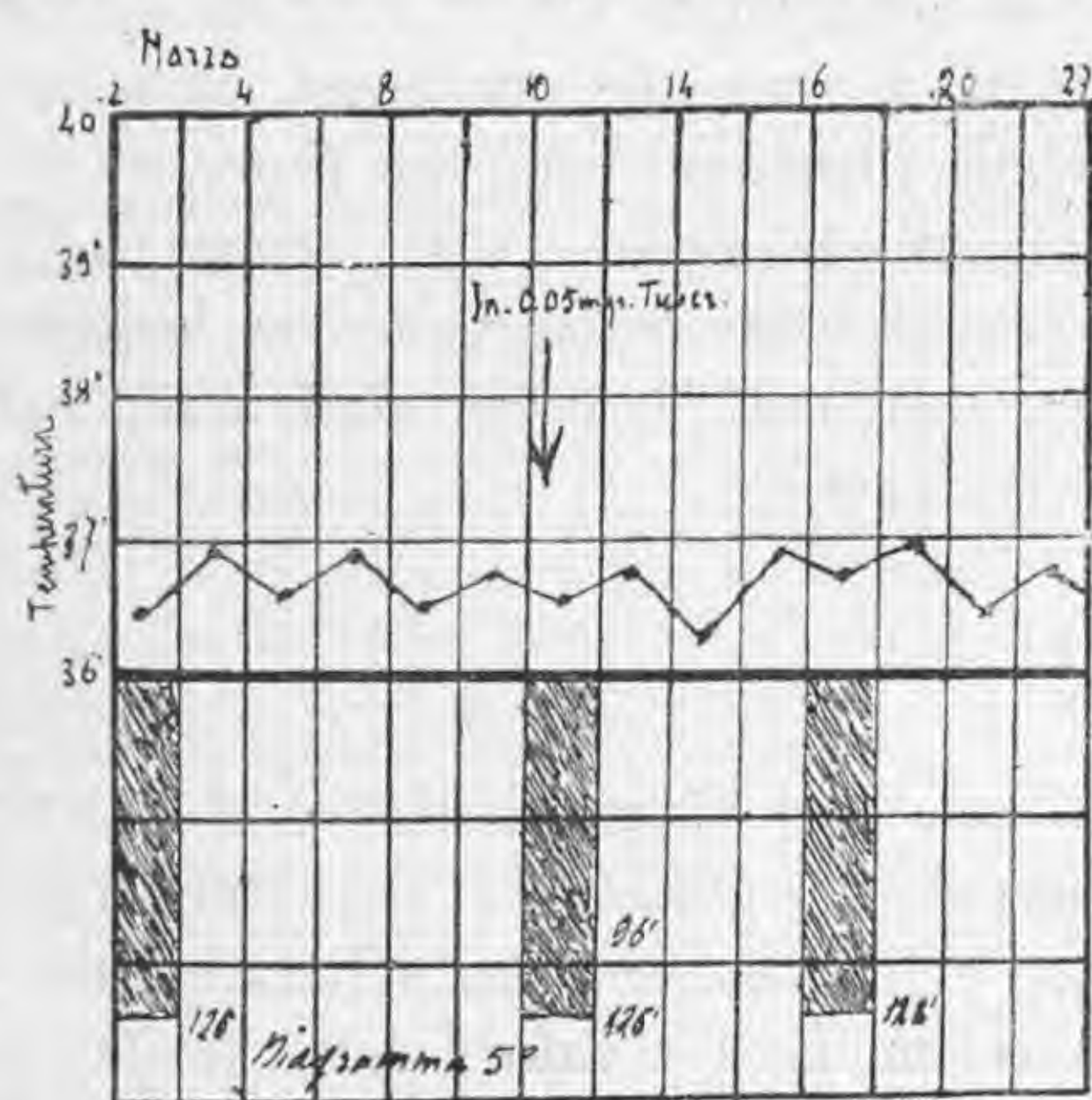
La questione poi se il focolaio sia attivo o spento, con un solo esame non è certo facilmente risolvibile poichè se in presenza di valori quasi normali si possono escludere sicuramente processi evolutivi, tale esclusione non è peraltro più possibile di fronte a valori che di poco si scostano dai precedenti non potendosi stabilire schematicamente un limite di demarcazione netto. Comunque la difficoltà si può in certo qual modo superare ricorrendo a due artifici; o ripetendo a breve intervallo la reazione e comparando i tempi rispettivamente ottenuti: se esiste un processo evolutivo anche subdolo nella seconda prova si rende evidente un acceleramento della RVP.: oppure ricorrendo all'iniezione di piccole dosi di tubercolina (0.03-0.10 mg.) tali cioè da non determinare alcun

movimento termico perturbatore: l'attività di focolaio si rivela con una spiccata modificazione della RVP. pur rimanendo muti gli altri dati clinici. Tale procedimento consigliato dal Grafe, bisogna convenirlo è di una sensibilità assai spiccata ed indubbiamente aumenta considerevolmente il valore pratico della RVP. nel senso che, mentre quest'ultima da sola ha eminentemente valore nel differenziare fra di loro le singole forme cliniche, combinata invece col procedimento del Grafe può permettere, anzitutto un esatto criterio sulla attività del focolaio, dato questo di eccessiva importanza oltre che nelle forme ritenute guarite clinicamente anche in quelle iniziali in cui la sintomatologia sia soggettiva che oggettiva è minima, ed in secondo luogo una eventuale diagnosi differenziale con altre lesioni polmonari dubbie, sospette tubercolari.

Praticamente di facile applicazione tale procedimento è privo di ogni inconveniente date le deboli dosi di tubercolina da usarsi (0.03 mg. fino a 0.10 nei casi molto dubbi) e di regola dopo 24 ore in caso positivo è nettamente evidente; dopo tale periodo di tempo conviene appunto fare la 2ª prova. Una convincente dimostrazione della sensibilità del procedimento in parola si potrà averla dando uno sguardo ai seguenti diagrammi:

Marzo 2 4 8 10 14 16 20 22
40° 39° 38° 37° 36°
Temperatura
Jn. 0.05 mg. Tuberc.
126' 126' 128'
Diagramma 5°

Gennaio 9 11 15 18 21 24 27
40° 39° 38° 37° 36°
Temperatura
Iniez. 0.05 mg. Tub.
138' 186' 138'
Diagramma 6°

Aprile 24 26 27 31 5 12 21
40 39 38 37 36
Temperatura
Jn. 0.03 mg. AT
256' 223' 252'
Diagramma 7

Quello n. 6 si riferisce ad un caso di catarro apicale ritenuto di natura specifica malgrado l'escreato ripetutamente negativo. L'iniezione di 0.05 mg.

di AT non determinò alcuna modificazione della RVP. mettendo in dubbio la natura tubercolare del processo. L'ammalato infatti migliorò in seguito rapidamente ed un mese dopo circa non presentava più alcun fatto polmonare anche radiologicamente. Quello n. 5 è di un malato che presentava lesioni di vecchia data clinicamente spente ed inattive: la RVP. non modificandosi in seguito all'iniezione di 0.05 mg. di AT confermò l'inattività del processo diagnosticata clinicamente.

Il diagramma n. 7 rappresenta una forma inizialissima, ilare, clinicamente di minima entità e pure scarsamente rivelata dallo schermo: il giudizio di attività in tale caso, clinicamente impossibile, venne formulato in base allo spiccato acceleramento della RVP. in seguito all'iniezione di 0.03 mg. di AT ed il successivo decorso del processo ne confermò la veridicità.

Un ultimo quesito su cui intendo brevemente trattenermi è il rapporto tra RVP. e il comportamento della temperatura: credo opportuno a tal uopo far presente che la curva termica considerata comunemente come l'indice di attività di un focolaio tubercolare non presenta uno stretto parallelismo colla RVP. poichè mentre da un lato temperature iperfebbrili sono accompagnate da un acceleramento della RVP., dall'altro si possono di fronte a temperature afebbrili o subfebbrili osservare valori della RVP. ora alti ora bassi. Tale apparente contrasto però non deve stupire poichè sappiamo come un processo tubercolare possa decorrere, diffondendosi progressivamente (tisi), senza oscillazioni termiche degne di nota e come viceversa in altre forme la febbre, espressione particolare di una tossiemia cospicua, contrasti in certo qual modo col carattere anatomico delle lesioni in atto (Dumarest).

CONCLUSIONI.

1) La RVP. pur non permettendo da sola una diagnosi differenziale fra tubercolosi ed altri processi patologici, rispecchia fedelmente il carattere anatomo-patologico delle lesioni bacillari in atto e fornisce così un ottimo criterio prognostico in tale malattia. Mentre nelle forme lievi i valori della RVP. si avvicinano a quelli dell'uomo normale (250-280 m.) nelle forme cirrotiche, con tendenza alla prolificazione fibrosa riparatrice, essi sono alquanto più bassi (98-110 m.) e diventano addiritura minimi nelle forme caseose, ulcerative, granuliche (21-8 m.).

2) Una sola determinazione della RVP. spesso non basta o meglio non fornisce dati assoluti; ripetendo invece la prova a breve intervallo e comparando i valori ottenuti si può formulare un serio giudizio prognostico.

3) Combinando la RVP. coll'iniezione sottocute di piccole dosi di tubercolina (0.05-0.10 mg.) tali da non determinare alcuna reazione locale o generale si aumenta notevolmente il valore clinico della RVP.: tale procedimento svela con squisita sensibilità l'eventuale attività di un focolaio specifico sito nell'organismo, dato questo di particolare interesse in caso: *a*) di lesioni polmonari o pleuriche sclerotizzate, spente, clinicamente giudicabili guarite; *b*) di lesioni iniziali specie se a localizzazione profonda, di difficile valutazione clinica; *c*) di lesioni di natura dubbia, giudicate, nell'incertezza, di natura tubercolare.

4) Tutte le modificazioni cliniche manifestantesi durante il decorso della malattia od in seguito ad applicazioni terapeutiche, esercitano una spiccata azione sulla RVP., nel senso di un acceleramento o di un ritardamento a seconda che si tratta di un peggioramento o di un miglioramento.

5) Tra reazioni immunitarie svolgentesi nell'organismo e RVP. risulta esistere uno stretto parallelismo poichè quest'ultima si modifica più sensibilmente ancora della cutireazione in rapporto alle modificazioni allergiche od anergiche esplicantesi durante il corso della malattia.

6) La RVP. è un indice di attività di un focolaio tubercolare, di sensibilità pari alla curva termica ma fra i due non si può dimostrare un rapporto costante.

Giugno, 1923.

BIBLIOGRAFIA

Abderhalden E. Münch. med. Wochenschr., V. 68, n. 31, p. 973, 1922.
Id. Fermentforschung, V. 4, n. 3, p. 230, 1921.
Benninghof L. Münch. med. Wochenschr., V. 68, n. 41, p. 1319, 1921
Bürker K. Münch. med. Wochenschr., V. 69, n. 16, p. 577, 1922.
Colbert C. Journal des praticiens, V. 35, n. 6, p. 89, e n. 7, p. 107, 1921
Daranji W. Wien. klin. Wochenschr., V. 35, n. 45, p. 885, 1922.
De Haan. Biochemische Zeitschr., V. 86, 298, 1918.
Deyfus W. e Hecht P. Münch. med. Wochenschr., V. 69, n. 28, p. 775, 1922
Fahraeus. Biochemiche Zeitschr., V. 89, 355, II. 5-6, 1918.
Id. Hamburgher Phys. Tagung, 1920, cit. in Ber. ueber die ges. Phys., 1920, 178.
Id. Acta medica Scandinava, V. 55, n. 1-2, p. 1, 1921.
Frisch A. Beiträge z. Klin. der Tub., V. 48, n. 2, p. 145, 1921.
Frisch A. e Starlinger W. Medizinisch. Klinik., n. 38, p. 1147, n. 39, p. 1177, 1921.
Grafe E. Klinische Wochenschr., V. 1, n. 19, p. 937, 1922.
Gram H. C. Arch. of Internal med., V. 28, n. 3, p. 312, 1921.
Horvat A. Münch. med. Wochenschr., V. 69, n. 50, p. 1729, 1922.
Katz G. Zeitschr. für Tuberkul., V. 35, n. 6, pag. 401, 1921.
Josefowicz J. Medizin. Klinik., V. 18, n. 40, p. 1288, 1922.
Leendertz A. Deut. Arch. f. Klin. Med., V. 37, n. 3-4, 1921.
Linzenmeyer L. Arch. f. Gynek., 115, marzo 1920.
Id. Pflüger's Arch., 1920, 81, 169.
Id. Pflüger's Arch., 1921, 4-6, 273.
Löhr H. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., V. 27, n. 1-2, p. 1, 1922.
Maccabruni. Annali di ostetricia e ginecologia, 1921.
Oettingen-Sachs L. Münch. med. Wochenschr., V. 68, n. 12, p. 520, 1921.
Poppert L. (Ber. d. Ver. deutschr. Ärtze in Prag.). Wien. klin. Wochen., V. 35, 768, 1920.
Pewni W. Dermatol. Wochenschr., V. 14, n. 23, p. 537, 1922.
Poxeddu E. Riforma medica, V. 38, n. 35, p. 819, 1922.
Rauer F. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., V. 93, n. 1-3, p. 150, 1922.
Runnstom S. Biochemiche Zeitschr., V. 123, n. 1-2, p. 1, 1921.
Rokay Zoltán. Klinisch. Wochenschr., V. 1, n. 46, p. 2280, 1922.
Reinwein A. Inaugur. Diss. Rostok, 1922; und Grafe. Beitr. z. klin. der Tub., V. 54, n. 4, pag. 402, 1923.
Schurer J. e Eimer K. Berliner klin. Wochenschr., V. 58, n. 42, p. 1251, 1921.
Starlinger W. Biochemische Zeitschr., 114-119, 1921.
Id. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., V. 27, n. 5-6, p. 305, 1922.
Tzanck A. e Gilbert A. Comp.-ren. des séan. Société de Biologie, tomo LXXXVII, Ap. 1923
Vorschutz J. Medizinische Klinik., n. 9, marzo 1923.
Westergren A. Brauer Beitrag. z. klin. der Tub., V. 46, n. 2, 1921.
Id. Acta medica Scandinava, V. 54, n. 3, pag. 247, 1921.
Id. Britisch Journal of Tuber., V. 15, n. 2, p. 72, 1921.

V.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. CARONIA

Sulla reazione leucocitaria digestiva nel lattante e sulla presenza di leucolisine nel sangue durante il periodo leucopenico digestivo.

Dott. A. RONCHI e L. SABATINI, assistenti volontari.

Il comportamento e la genesi delle reazioni leucocitarie durante la digestione, e lo studio delle sostanze alimentari più adatte a provocare tali reazioni sono stati oggetto di numerose ricerche di autori nostri e stranieri, per la grande importanza del fenomeno biologico, poichè con queste ricerche si riavvicinano i processi di assimilazione degli alimenti ai processi immunitari, dimostrando come l'organismo di fronte alla introduzione di elementi eterogenei, siano essi di natura alimentare che batterici o tossici, adopera per trasformarli in sostanze utili od innocue di un identico meccanismo immunitario. Nel IX Congresso di Pediatria, Caronia e Di Cristina giustamente definirono l'uno e l'altro processo come « una manifestazione del ricambio dei tessuti, fenomeno particolare di una grande legge biologica generale ».

Gli studi più recenti e completi in proposito sono stati sistematicamente condotti, nel campo pediatrico, da Finkelstein, Rosenstern, Dorlencourt, Banu, Caronia, Auricchio, Lesné e Langle. Restava certo molto oscuro l'intimo meccanismo per cui durante il periodo digestivo si susseguono fasi di leucopenia e di leucocitosi. Spetta sopratutto alle molteplici e rigorose ricerche sperimentali di Caronia ed Auricchio l'aver dimostrato che tale comportamento ematico è in rapporto a reazioni compensatorie degli organi ematopoietici, consecutive alla distruzione di leucociti per opera di sostanze ad azione leucolitica, sostanze probabilmente prodotte dalla disintegrazione degli elementi alimentari analogamente a quanto si verifica negli stati patologici per opera degli agenti di infezione, come hanno dimostrato le originali ed importantissime ricerche di Di Cristina, Maggiore e Sindoni in alcune malattie che si accompagnano a leucopenia, rilevando la presenza delle « leucolisine ».

E nella stessa guisa che nella crisi emoclasica postvaccinica si ha una reazione leucocitaria costituita da leucopenia e successiva leucocitosi così durante il processo digestivo si ha un analogo comportamento delle cellule bianche del sangue. Ed è perciò più propria la dizione di reazione leucocitaria digestiva sostituita dal Caronia a quella incompleta ed inesatta di leucocitosi digestiva.

Le nostre ricerche riguardano lo studio di questa reazione e dell'indice leucolitico corrispondente ai periodi di leucopenia, in 10 bambini dei quali quattro sani (in uno di questi abbiamo anche studiato il comportamento di tale reazione in rapporto ai singoli elementi alimentari), quattro affetti dai principali disturbi della nutrizione, seguendo la classifica di Finkelstein: distrofia,

dispepsia, intossicazione e decomposizione, e due bambini convalescenti di malattie infettive acute.

I risultati che abbiamo ottenuti confermano nettamente quelli di Caronia e Auricchio ed inoltre abbiamo notato due fatti i quali oltre che confermare l'intimo meccanismo dell'importante fenomeno dimostrato dal Caronia, completano maggiormente lo studio dell'argomento. Facendo la conta dei globuli bianchi non di mezz'ora in mezz'ora dopo il pasto, ma ogni dieci, quindici minuti, si rileva che la leucopenia riscontrata dopo la prima mezz'ora dalla ingestione dell'alimento, non è primitiva ma è preceduta da una leucocitosi che poi si ripete nell'ultima metà del periodo digestivo. Inoltre avendo studiato la reazione leucocitaria in bambini non più lattanti, ma divezzi, non abbiamo più riscontrato alcun cenno a leucopenia, fenomeno già noto per l'adulto sano. Ciò dimostra che il periodo leucopenico è caratteristica del lattante esclusivamente e che il bambino appena divezzo si comporta, nel suo meccanismo digestivo, come l'adulto.

La completa conferma che le nostre ricerche vengono a portare ai lavori di Caronia e Auricchio, ha tanto maggior valore in quanto autori stranieri hanno voluto mettere in dubbio i primi risultati, pubblicando esperienze i cui errori di tecnica colpiscono anche l'osservatore meno profondo. Già il Caronia con ulteriori esperienze rispondeva esaurientemente al lavoro dei due ricercatori tedeschi Stransky e Schiller, facendo rilevare fra l'altro che non potevasi indubbiamente dar molto valore a risultati che portavano perfino ad un aumento di leucociti *in vitro* (!).

I due ricercatori tedeschi concludevano negando alle esperienze di Caronia e Auricchio la dimostrazione di qualsiasi rapporto fra leucopenia digestiva e leucolisi, che non vi era alcuna differenza fra il potere leucolitico del sangue del lattante a digiuno o in periodo digestivo e che la leucolisi non era determinata da sostanze termolabili ma dovuta a processi di disfacimento di leucociti o per manovre di lavaggio o per azioni fermentative batteriche, azioni che si potevano inibire usando di soluzione fisiologica fenicata.

Le nostre esperienze, come prima quelle di Caronia, hanno dimostrato infondate tali obbiezioni. Noi certamente siamo edotti della necessità di essere molto prudenti nel concludere in tema di conte di leucociti, poichè sappiamo quanto possano influire svariati fattori sulla distribuzione periferica dei leucociti, ma quando lo sperimentatore cerca di mettersi sempre nelle identiche condizioni e nel caso speciale nei bambini dove il pianto può alterare la formula leucocitaria, tale alterazione, se si avvera, si ripeterà sempre ugualmente per ogni presa di sangue cosicchè il risultato ultimo non verrà ad avere deviazioni degne di importanza. E quando con ripetute conte in ogni caso si riscontra, secondo il periodo digestivo, una leucopenia od una leucocitosi, non vi è ragione di credere che tali reperti non rispondano ad uno stato reale di fatto. E se costantemente in un periodo leucopenico si riscontrerà nel siero di sangue preso in quel periodo la presenza di una sostanza ad azione leucolitica, rivelata da conte fatte su di una emulsione fissa di leucociti *in vitro*, e non si riscontra mai nel siero di sangue preso in periodo di leucocitosi, sarebbe pura speculazione dialettica voler negare la esistenza di leucolisine. Ora, l'aver rivelato la esistenza di tali sostanze ha un'importanza scientifica grandissima poi-

chè vien messa un po' di luce obbiettiva nel campo delle ipotesi riguardanti l'oscuro meccanismo del processo digestivo e per analogia dei processi immunitari. Ed a proposito della importanza di questi risultati, ha prodotto ingrata impressione che uno scienziato italiano, il Rondoni, in una sua recente conferenza sull'anafilassi alimentare, tenuta agli Istituti Clinici di Perfezionamento in Milano e pubblicata per cura dell'Ist. Sieroter. Milanese (1923) nella dotta discussione che egli ha condotto, ha citato tutte le principali ricerche ed ipotesi sul meccanismo digestivo, comprese e sopratutto quelle di autori stranieri, ricordando anche quelle dello Stranski che mette in particolare rilievo e di cui noi abbiamo visto il così scarso rigore di studio, non ha invece nemmeno citato il nome degli autori italiani che così largamente e con tali importanti risultati si sono occupati della questione.

Nelle nostre ricerche, la conta dei globuli bianchi veniva praticata a digiuno; poi per altre quattro o cinque volte a varia distanza nel periodo di tre ore dopo il pasto. Ci siamo serviti del contaglobuli Thoma-Zeiss e per ridurre al minimo le inevitabili cause di errore di conta si è stabilita la cifra dei leucociti su una media di sei-sette conte per ogni esame. E quanto allo studio del potere leucolitico del siero di sangue abbiamo seguito un procedimento analogo a quello usato da Maggiore e Sindoni per la ricerca delle leucolisine nel sangue dei bambini affetti da malattie con leucopenia e cioè ci siamo serviti: 1) del siero di sangue del malato; 2) del siero di sangue inattivato dello stesso bambino; 3) di una sospensione di corpuscoli rossi e bianchi di individuo sano, lavata per tre volte con soluzione fisiologica. Dopo accurata agitazione, la sospensione è stata divisa in tre provettine: nella prima si è messa una piccola quantità, esattamente misurata, di siero attivo del bambino in esame; nella seconda la stessa quantità dello stesso siero, ma inattivato per mezz'ora a 37°; nella terza una identica quantità di soluzione fisiologica. Si sono messe le provettine ermeticamente tappate, per evitare evaporazione e quindi concentrazioni della emulsione, in termostato a 37° per un'ora e quindi si è proceduto alla conta. Abbiamo anche usato per i lavaggi e diluizioni di soluzione fisiologica fenicata al 0.5 %, per meglio contestare la inutile obbiezione dell'azione leucolitica da agenti batterici, ma i risultati, sia senza che con l'uso del fenolo, sono sempre stati identici.

Caso I. — Antonio P., di mesi 3. Sano. Allattamento artificiale. Pasto di gr. 20 di polvere di latte Dryco in gr. 120 di acqua.

	Reazione leucocitaria digestiva — Glob. bian. —	Glob. bian. campione + sol. fisiol. = 6.100 p. mmc. — Globuli bianchi campione più siero attivo	siero inattivato	Indice leucolitico
A digiuno	10,000	6,100	6,100	0
Dopo ½ h. dal pasto	9,600	5,855	6,100	245
» 1 h.	12,450	6,100	6,100	0
» 2 h.	11,270	6,100	6,100	0
» 3 h.	10.280	6,100	6,100	0

CASO II. — Luigi G., di mesi 1 ½. Sano. Allattamento al seno. Pasto di latte materno.

	Reazione leucocitaria digestiva — Glob. bian. —	Glob. bian. campione+sol. fisiol. = 7,170 p. mmc. — Globuli bianchi campione più siero attivo	siero inattivato	Indice leucolitico
A digiuno	9,770	7,170	7,170	0
Dopo ½ h. dal pasto	8,500	*6,600*	7,170	560
» 1 h.	12,200	7,170	7,170	0
» 2 h.	10,360	7,170	7,170	0
» 3 h.	8,975	7,170	7,170	0

CASO III. — Pietro G., di anni 2 ½. Sano. Divezzato. Pasto di due albumi d'ovo.

Reazione leucocitaria digestiva.

A digiuno .	Glob. bian.		9,800	Dopo 1 h. .	Glob. bian.		15,720
Dopo 10' dal pasto . .	»	»	12,500	» 1 ½ .	»	»	12,000
Dopo 20' .	»	»	12,600	» 2 h. .	»	»	12,300
» 40' .	»	»	13,450	» 3 h. .	»	»	12,100

VARIAZIONI DELLA REAZIONE LEUCOCITARIA DIGESTIVA
IN RAPPORTO AI SINGOLI ELEMENTI ALIMENTARI.

CASO I. — Scarfati A., di mesi 12. Sano. Allattamento misto.

a) *Pasto di latte materno.*

	Reazione leucocitaria digestiva — Glob. bian. —	Glob. bian. campione+sol. fisiol. = 7,100 p. mmc. — Globuli bianchi campione più siero attivo	siero inattivato	Indice leucolitico
A digiuno	10,200	7,100	7,100	0
Dopo 10'	13,165	7,100	7,100	0
» 25'	10,080	*6,980*	7,100	120
» 45'	9,400	*6,300*	7,100	800
» 1 ¼ h.	11,040	7,100	7,100	0
» 1 ¾ h.	12,640	7,100	7,100	0
» 2 ¼ h.	13,480	—	—	—
» 3 h.	11,800	—	—	—

b) *Pasto di due albumi d'ovo.*
(Glob. bianc. campione = 6,640).

A digiuno	10,540	6,640	6,640	0
Dopo 10'	10,840	6,640	6,640	0
» 20'	9,680	*5,160*	6,640	1,480
» 40'	10,480	6,640	6,640	0
» 1 h.	8,000	*5,360*	6,640	1,280
» 1 ½	11,300	6,640	6,640	0
» 2 ¼	10,880	—	—	—
» 3 h.	10,020	—	—	—

c) *Pasto di gr. 100 di burro.*
(Glob. bian. campione = 5,084).

A digiuno	10.040	5,084	5,084	0
Dopo 10′	12,300	5,084	5,084	0
» 25′	9,890	*5,040*	5,084	44
» 45′	15,300	5,084	5,084	0
» 1 ¼	16.940	5,084	5,084	0
» 2 h.	16,700	—	—	—
» 2 ½	13.400	—	—	—
» 3 h.	10.000	—	—	—

d) *Pasto di zucchero.*
(Glob. bian. campione = 5,800).

A digiuno	10,532	5,800	5,800	0
Dopo 10′	10,600	5,800	5,800	0
» 20′	10,340	*5,620*	5,800	180
» 40′	11,240	5,800	5,800	0
» 1 h.	10.240	*5,508*	5,800	292
» 2 h.	11.320	5,800	5,800	0
» 3 h.	10,600	5,800	5,800	0

Reazione leucocitaria digestiva nei disturbi dell'alimentazione.

Caso I. — Fausto C., di mesi 8. Affetto da: *Distrofia.* Pasto di Larosan.

	Reazione leucocitaria digestiva — Glob. bian. —	Glob. bian. campione+sol. fisiol. =6,100 p. mmc. — Globuli bianchi campione più siero attivo	siero inattivato	Indice leucolitico
A digiuno	13,828	6,100	6,100	0
Dopo ½ h.	11,950	*5,450*	6,100	650
» 1 h.	11,800	*5,300*	6.100	800
» 2 h.	16,444	6,100	6,100	0
» 3 h.	13,480	*5,900*	6,100	0

Caso II. — Angelo L., di mesi 5. Affetto da: *Dispepsia.*
(Glob. bian. campione: 6,000).

A digiuno	13,800	6,000	6,000	0
Dopo 15′	17,120	6,000	6,000	0
» 30′	13,400	*5,600*	6,000	400
» 55′	16,400	6,000	6,000	0
» 1 ½	13,200	*5,800*	6,000	200
» 2 ¼	14,050	6,000	6,000	0
» 3 h.	13.900	6,000	6,000	0

Caso III. — Luigi M., di mesi 6. Affetto da: *Intossicazione.*
(Glob. bian. campione: 5,850).

A digiuno	10,850	5,850	5,850	0
Dopo 10′	11,200	5,850	5,850	0
» 20′	10,100	*5,150*	5,850	700
» 30′	9,000	*4,300*	5,850	1.550
» 1 h.	11,340	5,850	5,850	0
» 2 h.	10.000	*5,000*	5,850	850
» 3 h.	10.780	5,850	5,850	0

Caso IV. — Antonio Z., di mesi 4. Affetto da: *Decomposizione*.

(Glob. bian. campione: 6,660).

A digiuno	16,320	6,660	6,660	0
Dopo ½ h.	15,750	*6,060*	6,660	600
» 1 h.	15,900	*6,450*	6,660	210
» 2 h.	16,240	*6,510*	6,660	150
» 3 h.	16,285	—	—	—

REAZIONE LEUCOCITARIA DIGESTIVA IN CONVALESCENTI DI MALATTIE INFETTIVE.

Caso I. — Aldo B., di mesi 3. Allattamento artificiale. Convalescente di morbillo e scarlattina. (Dopo un pasto di Larosan).

	Reazione leucocitaria digestiva — Glob. bian. —	Glob. bian. campione+sol. fisiol. = 6,000 p. mmc. — Globuli bianchi campione più siero attivo	siero inattivato	Indice leucolitico
A digiuno	12,800	6,000	6,000	0
Dopo 15′	13,100	6,000	6,000	0
» 30′	12,285	*5,550*	6,000	450
» 1 ¼	13,000	6,000	6,000	0
» 2 h.	12,700	*5,875*	6,000	125
» 3 h.	12,855	6,000	6,000	0

Caso II. — Alessandro R., di mesi 16. Divezzato. Convalescente di difterite.

(Glob. bian. campione: 7,250).

A digiuno	14,800	7,250	7,250	0
Dopo 20′	15,400	7,250	7,250	0
» 40′	16,200	7,250	7,250	0
» 1 ¼	14,600	*7,000*	7,250	250
» 2 h.	14,750	*7,100*	7,250	150
» 3 h.	14,830	7,250	7,250	0

CONCLUSIONI.

1) Nei lattanti sani si ha, 10-15 minuti dopo il pasto, costantemente una leucocitosi cui segue un periodo di leucopenia al quale segue ancora una leucocitosi più o meno accentuata.

2) Nei lattanti affetti da distrofia si ha lo stesso comportamento che nel bambino sano ma con intensità minore.

3) Nei lattanti affetti da dispepsia è appena accentuato il periodo leucopenico.

4) Nei lattanti affetti da intossicazione alimentare la reazione leucocitaria ha lo stesso andamento che nel bambino sano, ma con oscillazioni di intensità assai forte.

5) Nei lattanti in istadio di decomposizione è molto accentuato il periodo leucopenico, scarsa o nulla la leucocitosi.

6) Fra i componenti dell'alimento, quello che più influisce sulle reazioni leucocitarie è l'albumina.

7) Il siero di sangue preso ai lattanti durante il periodo di leucopenia digestiva dimostra un correlativo quantitativo di sostanze ad azione leucolitica, sostanze squisitamente termolabili, e che non si riscontrano mai nei periodi di leucocitosi.

8) Nel bambino appena divezzo non esiste più il periodo leucopenico digestivo, ma la reazione leucocitaria si comporta come nell'adulto (leucocitosi digestiva).

Roma, agosto 1923.

LETTERATURA.

1. JAPHA A. *Die Leukocyten beim gesunden und kranken Säugling.* Jahrb. f. Kind., 1900.
2. ROSENSTERN J. *Ueber alimentäre Leucocytose.* Monatss. f. Kinderheilk., 1909.
3. WERNSTEDT W. *Beitrag zur Frage von der Verdauungsleukozytose.* Nord. Med. Arkiv. Bd. 43, 1910.
4. BRASCH. *Studien zur Verdauungsleukozytose beim Kaninchen und beim Hund.* Zeitsch. f. exper. Path. u. Ther., 10, 1912.
5. MITTCHELL A. G. *Leucocyte counts during digestion in bottle-fed Infants.* Journal of Child. Dis., 1916.
6. BRODIN et SAINT-GIRONS. *La leucocytose digestive.* Comptes-ren. Soc. Biol., 1918.
7. DORLENCOURT et BANU. *La leucocytose digestive chez le nourisson normal.* La Presse Méd., giugno 1920.
8. AURICCHIO. *Sulla leucocitosi digestiva nei lattanti sani e nei lattanti affetti da disturbi della nutrizione.* La Pediatria, 23, 1920.
9. CARONIA e AURICCHIO. *Sulla genesi delle reazioni leucocitarie durante la digestione nei lattanti.* La Pediatria, 24, 1920.
10. AURICCHIO. *La reazione leucocitaria digestiva nel neonato.* La Pediatria, 1921.
11. STRANSKY e SCHILLER. *Ueber Leukolysine.* Jahrbuch f. Kinderheilk., 1922.
12. CARONIA. *Sul potere leucolitico del siero di sangue.* La Pediatria, 1922.
13. RONDONI. *L'anafilassi alimentare.* (Lezioni tenute nei RR. Istituti Clinici di Perfezione in Milano). Edit. Istit. Sierot. Milanese, 1923.

Roma, 1924 Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. resp.

Anno XXXI Roma, 1° Marzo 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - L. CONDORELLI: *Lo zucchero combinato del sangue. (Micrometodo per il dosaggio. Comportamento nei soggetti normali. Glicolisi e zucchero combinato).* — II. - P. PIETRA e G. BOZZOLO: *Sulla determinazione quantitativa della stercobilina mediante un nuovo metodo di estrazione a caldo e considerazioni fisiopato-logiche sui risultati ottenuti.* — III. - G. SABATINI e E. BRUNI: *La prova di Hay e la sua interpretazione clinica.* — IV. - F. GUCCIONE: *Contributo allo studio dei tumori latenti del fegato.* — V. - G. GIORGI: *Ricerche sperimentali sulla riduzione dell'acido picrico nel fegato, rene e milza.*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. ZERI

Lo zucchero combinato del sangue.

(Micrometodo per il dosaggio - Comportamento nei soggetti normali - Glicolisi e zucchero combinato).

Dott. LUIGI CONDORELLI, assistente.

Dagli autori francesi si suole designare con la denominazione di zucchero proteico una frazione di zucchero sanguigno che non si mette in evidenza che usando speciali accorgimenti. Dealbuminizzando il sangue, nel filtrato non si ritrova che una parte dello zucchero totale del sangue, quella parte cioè che è stata fino a qualche tempo fa tenuta esclusivamente in considerazione dagli sperimentatori. Nel 1855 già Figuier aveva messo in evidenza un aumento del potere riducente del sangue in seguito all'idrolisi. Lehmann nello stesso anno confermò l'osservazione.

Nel 1891 Lépine e Barral hanno ripreso l'argomento dimostrando sistematicamente che nel sangue, oltre al glucosio libero, facilmente valutabile dopo la dealbuminizzazione, vi era un'altra quantità non trascurabile di glucosio, che si poteva mettere in evidenza con adatta tecnica. Lépine ha dimostrato che idrolizzando il sangue prima della dealbuminizzazione, tenendolo per un tempo

variabile a bagno maria, si aveva un aumento cospicuo del tasso glicemico. In seguito Lépine e collaboratori (Boulud), seguitando ad occuparsi dell'argomento, si servirono dell'idrolisi con acidi o dell'azione dell'emulsina per ottenere la messa in libertà di questa frazione di glucosio. Essi pensarono da principio, che durante l'idrolisi avvenisse la decomposizione degli eteri dell'acido glicuronico e quindi si verificasse per opera di quest'acido l'aumento del potere riducente del sangue. Essi stessi poi compresero che la quantità di acido glicuronico eterificato, contenuto nel sangue era così piccola da non potere giustificare il forte aumento del potere riducente. In seguito l'argomento fu meglio studiato da Lépine stesso e da molti altri autori (Boulud, Achard, Loeper, Desbonis, Gilbert, Baudonin, Phocas), e ultimamente da Bierry e suoi collaboratori (Ranc, Randoin-Fandard, Rathery). Le esperienze fondamentali di Lépine hanno messo in evidenza:

1° Esiste uno zucchero non libero che si mette facilmente in evidenza riscaldando il sangue a bagno maria per alcune ore alla temperatura di 58° (zucchero virtuale).

2° Il tasso di sostanze riducenti del sangue aumenta ancora se si fa agire un fermento idrolizzante (invertina o emulsina): zucchero debolmente combinato.

3° Esiste una terza frazione di zucchero svelabile mediante idrolisi con acidi deboli (acido tartarico).

4° Esiste infine una frazione di zucchero che può rendersi libero solo coll'azione idrolizzante degli acidi minerali forti (zucchero fortemente combinato).

Lépine (1913) ha creduto di dimostrare in alcuni casi la presenza nel sangue di maltosio, attribuisce ancora l'aumento dello zucchero in seguito all'idrolisi alla presenza di glicogene, ed ammette anche la presenza di uno speciale glucoside che sarebbe scisso dall'emulsina. Pavj condividerebbe queste opinioni. Bierry e collaboratori, che recentemente hanno studiato l'argomento, hanno dimostrato che lo zucchero che si mette in evidenza coll'idrolisi operata da acidi minerali forti, è totalmente legato alle albumine. Il filtrato dealbuminizzato, sottoposto all'idrolisi, non darebbe mai aumento di sostanze riducenti, mentre le albumine del sangue sottoposte all'idrolisi metterebbero in libertà lo zucchero combinato. Bierry ha chiamato perciò questa frazione col nome di zucchero proteico.

Noi considereremo tutte le frazioni di zucchero non libero, nella sua complessità, che preferiamo chiamare, con il Lépine, zucchero combinato, per non pregiudicarci sull'origine e sulla forma della combinazione ancora non chiara, e forse non unica.

Qual'è il significato della combinazione proteica degli idrati di carbonio del sangue? Si tratta del gruppo idro carbonato proprio ad ogni molecola di albumina, che si libera in seguito all'idrolisi (avrebbe allora scarso interesse): o si tratta invece di una speciale combinazione dello zucchero con le albumine sanguigne, e quindi in intima relazione con il ricambio e le variazioni degli idrati di carbonio? In seguito agli studi di Bierry e collaboratori, ed i precedenti studi di Lépine e collaboratori, si sarebbe indotti ad ammettere questa

seconda ipotesi: la stretta relazione esistente tra zucchero libero e zucchero combinato, la costanza quasi assoluta del rapporto $\frac{\text{zucchero totale}}{\text{zucchero libero}}$ le variazioni per quanto poco studiate, in seguito a stimoli fisiologici e farmacologici, rende quasi sicura questa ipotesi.

Del resto per liberare dalla molecola dell'albumina le molecole di idrati di carbonio, che intimamente legate agli aminoacidi costituiscono una delle pietre fondamentali dell'architettura proteica, bisognerebbe spingere agli ultimi limiti la scissione dell'albumina. Il cosidetto zucchero proteico invece si libera mediante un'idrolisi piuttosto blanda che non può profondamente intaccare la molecola proteica. Con ciò la questione non è meglio chiarita. Mentre da un parte non si può negare la presenza di una certa quantità di zucchero polimerizzato (glicogene), dall'altra non è chiaro il significato chimico e biologico della combinazione zucchero-proteica. Non si può neppure escludere che una certa quantità degli idrati di carbonio che passano come zucchero proteico, possa trovarsi legata ai lipoidi, o possa rendersi libera dai prodotti avanzati della decomposizione della molecola proteica, presenti nel sangue.

Si sa che lo zucchero combinato costituisce circa il 60 % dello zucchero libero, le variazioni in seguito agli stimoli fisiologici e farmacologici, sono state poco studiate, e quasi esclusivamente sugli animali. E mentre è ancora molto scuro il significato biologico di questa frazione idrocarbonato, si è avuto fretta di portare la questione nel campo della patologia.

Non tutti hanno seguito un metodo rigoroso per la determinazione dello zucchero combinato: se si pensa che variazioni cospicue si possono avere per la specie di acido adoperato, per la durata dell'idrolisi, per le condizioni in cui essa si svolge; se si pensa ancora che non sufficientemente ed esaurientemente è stato studiato nell'uomo il comportamento di questa frazione idrocarbonata, si comprenderà facilmente come alcuni contributi portati su questo argomento nel campo della patologia possano ingarbugliare la questione, anzichè chiarirla.

Tecnica.

Non mi intrattengo a parlar minutamente della tecnica per la determinazione dello zucchero proteico, perchè è ormai molto ben nota, data la diffusione dei lavori di Lépine e collaboratori. Lo zucchero proteico si calcola per differenza tra lo zucchero totale e lo zucchero libero. Per la determinazione dello zucchero totale, si sottopone il sangue all'idrolisi con un acido minerale forte, sotto pressione di una atmosfera per un tempo variabile da mezz'ora ad un'ora (secondo gli autori), si neutralizza il liquido, si dealbuminizza, e si eseguisce la determinazione del glucosio. Queste sono le linee fondamentali del metodo.

Finora la determinazione si è sempre eseguita su forti quantità di sangue (50-25 cmc.). Le modalità con le quali si eseguiscono i diversi tempi del metodo hanno una grande influenza sui risultati.

1° *Forza e concentrazione dell'acido*. È noto dagli studi di Lépine che idrolizzando con l'acido tartarico si mette in evidenza solo una parte dello zuc-

chero combinato, che nel cane costituisce circa il 20 % dello zucchero libero, per avere la liberazione totale dello zucchero combinato è necessaria l'idrolisi con un acido minerale forte (acido fluoridrico, acido cloridrico, acido solforico).

2° *Durata dell'idrolisi.* La durata dell'idrolisi ha anche molta importanza: giacchè è necessario un dato periodo di tempo (variabile a seconda della forza dell'acido della concentrazione, della temperatura, della pressione, ecc., ecc.) perchè la scissione sia completa.

3° *Temperatura e pressione.* È intuitivo che la temperatura e la pressione possano notevolmente influire sul processo idrolitico. L'idrolisi eseguita in autoclave alla pressione di una atmosfera (120°) è rapidissima rispetto a quella eseguita a temperature inferiori.

Le tre condizioni suesposte sono quelle da cui dipende una buona o cattiva idrolisi e quindi la liberazione parziale o totale dello zucchero combinato. D'altra parte l'idrolisi non deve essere eccessivamente spinta perchè si correrebbe rischio di intaccare troppo profondamente le albumine del sangue e di mettere così in libertà eventualmente delle sostanze riducenti che non hanno più il significato dello zucchero combinato.

4° *Neutralizzazione dell'idrolizzato.* Importanza capitale ha la neutralizzazione esatta del liquido, condizione necessaria per una buona dealbuminizzazione.

5° *Dealbuminizzazione.* È inutile ricordare l'importanza che ha questo tempo per la attendibilità dei risultati. È assolutamente necessario mettersi nelle identiche condizioni di esperimento nel dealbuminizzare la porzione idrolizzata e quella non idrolizzata del sangue.

Un buon metodo quindi per la determinazione dello zucchero combinato deve corrispondere ai seguenti requisiti:

a) Una buona idrolisi (tener conto della forza e concentrazione dell'acido, della durata dell'idrolisi, della temperatura e della pressione).

b) Esattissima neutralizzazione.

c) Dealbuminizzazione scrupolosa.

A questi tre requisiti essenziali, io ne aggiungo uno di non minore importanza: l'impiego di piccole quantità di sangue in maniera da rendere possibili nell'uomo le determinazioni in serie. A tutti questi requisiti io credo che corrisponda il mio micrometodo.

Questo micrometodo è costituito sulla base di quello di Bang per lo zucchero libero, che certamente è uno dei metodi più precisi che si conosca. Io ho fatto in modo che il liquido idrolizzante mescolato poi al liquido neutralizzante e ad un terzo liquido, venisse ad avere l'dentica composizione del reattivo dealbuminizzante di Bang. Per essere sicuri della neutralizzazione esatta dell'acido idrolizzante ho usato nella preparazione dei reattivi, soluzioni titolate di alcali ed acidi.

Ecco la tecnica da me proposta:

Reattivi.

1) Liquido idrolizzante (liquido A):

Soluzione satura di KCl (purissimo)	cmc.	1300
Soluzione n di HCl	»	250
Acqua distillata	»	450

2) Liquido neutralizzante (liquido B):

Soluzione satura di KCl (purissimo)	cmc.	1300
Soluzione n di NaOH	»	250
Acqua distillata	»	450

3) Liquido C:

Soluzione satura di KCl (purissimo)	cmc.	1300
Soluzione di acetato di uranile al 3 %	»	200
Soluzione di HCl al 25 %	»	3
Acido acetico al 4 %	»	5
Acqua distillata q. b. per	»	2000

4) Soluzione D (liquido dealbuminizzante di Bang):

Soluzione satura di KCl	cmc.	1300
Soluzione di acetato di uranile all'1.5 %	»	200
Soluzione di HCl al 25 %	»	1.5
Acido acetico al 4 % (1)	»	2.5
Acqua distillata q. b. per	»	2000

Consiglio di far trascorrere una settimana prima di usare questi due ultimi reattivi: dopo qualche giorno della preparazione si forma una nubecola di precipitato che si deposita al fondo del recipiente. Il liquido ridiviene poi perfettamente limpido e pronto per l'uso.

Se si mescolano cmc. 1.5 di liquido A, cmc. 1.5 di liquido B, e cmc. 3 di liquido C, si otterrà un liquido che ha una composizione identica a quella del liquido D (liquido dealbuminizzante di Bang), tranne le piccole quantità di NaCl che si vengono a formare per la neutralizzazione dell'HCl con NaOH, che certo non potranno influire sulla dealbuminizzazione.

Gli altri reattivi occorrenti sono in tutto identici a quelli per la comune determinazione del glucosio con il micrometodo di Bang. E cioè:

5) Soluzione rameica — iodata:

Soluzione n/10 di iodato potassico	cmc.	10
$CuSO_4$ puro crist.	gr.	0.25
Acqua distillata fino a	cmc.	100

6) Soluzione alcalina:

Carbonato di potassio purissimo	gr.	75
Sale di Saignette	»	20
Acqua distillata fino a	cmc.	1000

7) Soluzione di H_2SO_4 al 20 %.

8) Soluzione di KI al 10 %.

9) Salda d'amido all'1 % perfettamente limpida.

10) Soluzione n/100 di $Na_2S_2O_3$.

Maniera da operare.

A) *Prelevamento del sangue.* — In un tubo da centrifuga, perfettamente pulito si mette qualche cristallino di citrato sodico purissimo. Si punge un

(1) Queste tracce di acido acetico non fanno parte del reattivo di BANG originario, io però ho osservato che sono utilissime perchè la dealbuminizzazione sia completa.

polpastrello (perfettamente pulito) con una lancetta di Fränck, e si fa sgocciolare il sangue nella provetta avendo cura di agitare continuamente. Si raccolgono così uno o due cmc. di sangue che si mette subito a centrifugare.

B) *Idrolisi.* — Si misurano esattissimamente con una pipetta graduata al millesimo e previamente tarata due decimi di cmc. di plasma e se ne mette un decimo per parte in due provettine da 8 o 9 cmc. In una provettina si aggiungono 6 cmc. di liquido D (reattivo dealbuminizzante di Bang) e si procede poi alla determinazione del glucosio libero, nell'altra invece si mettono cmc. 1.5 esattissimamente misurati di liquido A (liquido idrolizzante) e si procede poi al dosaggio dello zucchero totale. Appena si aggiunge il liquido A, le albumine si coagulano; si agita la provettina, si ricopre con un cappuccio di vetro si pone in un cestello e si mette in autoclave gia riscaldato da cui fluisca abbondantemente il vapore. Si inchiavarda l'autoclave e dopo aver fatto uscire l'aria, si chiude il rubinetto del vapore e si attende che la pressione salga ad una atmosfera. Da numerosissime esperienze fatte risulta che sono sufficienti 10 minuti d'idrolisi alla pressione di una atmosfera perchè la scissione dello zucchero combinato sia totale. Trascorso tale periodo si fa gradatamente discendere la pressione dell'autoclave e si ritira poi la provettina.

C) *Neutralizzazione ed albuminizzazione.* — La neutralizzazione si effettua aggiungendo cmc. 1.5 esattamente misurati di liquido B. In seguito a numerose prove di controllo ho potuto osservare che anche con un eccesso di 2 centesimi di cmc. di liquido A, la dealbuminizzazione si compie bene, è però dannoso se invece si trova in eccesso il liquido B. La cosa migliore è neutralizzare perfettamente, cosa che si ottiene facilmente avendo cura di misurare scrupolosamente la quantità di liquido che si aggiunge. Si agiti bene la provettina dopo l'aggiunta del liquido B, in modo che i liquidi si mescolino bene ed istantaneamente; si aggiungano in seguito 3 cmc. di liquido C; si capovolga allora dolcemente per due o tre volte la provettina e si lasci in riposo per 4 ore al riparo della luce. È assolutamente necessario perchè la dealbuminizzazione sia completa che trascorrono circa 4 ore. Dopo circa due ore, quando al fondo della provetta si è raccolto un forte sedimento di albumina, si vede formarsi una nuova nubecola di precipitato che scende al fondo lentamente. Se si procedesse al dosaggio del glucosio dopo un'ora o due, si avrebbero dei tassi di glucosio esagerati.

Così è opportuno che la permanenza in liquido dealbuminizzante non sia troppo protratta, giacchè si verificano dei fenomeni di cui parleremo in altro lavoro (1). Ricordiamo ancora che è necessario tenere le provette al riparo dai raggi solari, perchè non si venga ad esplicare così la potente azione fotocatalitica dell'acetato di uranile. Anche di ciò mi occuperò prossimamente. Se non si potesse procedere, passate le 4 ore, al dosaggio, consiglio di filtrare e di conservare il filtrato al buio.

La filtrazione deve essere eseguita con speciali precauzioni.

D) *Preparazione dei filtri.* — I filtri già preparati si mettono in una larga bacinella da sviluppo e si tengono ad acqua corrente per 24-48 ore, pas-

(1) In corso di stampa nel «Giornale di Biologia e Med. Sperimentale».

sato questo periodo, si lavano con acqua distillata bollente e acidificata con acido acetico; dopo un paio di queste lavature si lava ancora con acqua distillata pura, bollente, ed infine si fanno asciugare in termostato (non in istufa a secco: le alte temperature possono dar luogo a sviluppo nella carta di sostanze riducenti da decomposizione pirogenica, come ho potuto più volte constatare).

La filtrazione si esegue bagnando previamente il filtro, bene adattato all'imbutino, con acqua distillata; la provettina è poi lavata con altri 6 cmc. di liquido D, che è versato sul filtro, dopo ultimata la filtrazione nella prima porzione. Il filtrato è raccolto in piccoli palloncini della capacità di 60 cmc., a fondo tondo e a collo piuttosto largo e corto. Da questo punto tutte le successive manipolazioni sono identiche a quelle del micrometodo Bang, ed il lettore può consultare le pubblicazioni di questo autore, se desidera particolari di tecnica, che io esporrò solo sommariamente. Si aggiunge un cmc. di soluzione iodata — rameica, due cmc. di soluzione alcalina; si fa bollire indirettamente per 4 minuti, si acidifica con due cmc. di soluzione di acido solforico al 20 %, si versano 20 cmc. di acqua distillata fredda, e si lascia raffreddare. La titolazione si esegue aggiungendo cmc. 0.5 di KI al 10 %, 0.5 cmc. di salda d'amido all'1 % perfettamente limpida, e titolando lo jodio libero che si sviluppa con soluzione n/100-n/200 di tiosolfato sodico. Si può calcolare così, tenendo il debito conto dell'eventuale scarto dei reagenti (che non deve essere in ogni caso superiore a cmc. 0.03 di soluzione n/100 di I), la quantità iodio ridotto dall'ossidulo di rame (formatosi per la riduzione operata dal glucosio sulla soluzione cuprica alcalina) e quindi indirettamente la quantità di zucchero per 1000. Basta sapere che cmc. 0.280 di soluzione n/100 di iodio sono ridotti dalla quantità di ossidulo di rame prodotto da un decimo di milligrammo di glucosio.

Per il dosaggio dello zucchero libero si procede così: nella provettina in cui è stato messo il decimo di cmc. di plasma sanguigno si aggiungono 6 cmc. di liquido D. Dopo 4 ore, durante le quali la provetta è stata al riparo della luce, si procede come per il dosaggio dello zucchero totale.

Sottraendo dai valori dello zucchero totale quello dello zucchero libero si ottiene il valore dello zucchero combinato.

Questo mio micrometodo per lo zucchero combinato ha corrisposto benissimo ad una vasta esperienza. Non si hanno mai differenze che superano i 2-3 centigrammi per 1000, nei diversi dosaggi di un medesimo campione di sangue. I valori ottenuti con questo micrometodo corrispondono esattamente con quelli ottenuti con il macrometodo di Lépine.

Zucchero combinato nel sangue dei soggetti normali.

Nel sangue prelevato la mattina a digiuno, il tasso dello zucchero combinato si è aggirato intorno al 55 % dello zucchero libero. Questo si è verificato quasi sempre quando il tasso dello zucchero libero si aggirava intorno alla cifra normale (gr. 0.75 — 0.80 per mille); quando però eventualmente il tasso glicemico fosse più basso, si poteva avere una percentuale più alta dello zucchero combinato.

Tutte le analisi sono eseguite su plasma di sangue prelevato la mattina a digiuno dalla puntura del polpastrello di un dito. È necessario premettere ciò perchè secondo Lépine lo zucchero non è ugualmente distribuito nelle diverse frazioni di sangue. Per es. (Lépine):

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
Sangue totale	gr. 0.96 ‰	gr. 0.72 ‰	75 %
Siero	» 1.16 »	» 0.64 »	55 »
Globuli rossi	» 0.58 »	» 0.86 »	148 »

Recentemente però, Martin-Braum, sostiene che gli eritrociti freschi, non lesi e ben conservati, contengono la stessa quantità di zucchero che il siero. Io in una analisi comparativa tra plasma e sangue totale ho avuto le seguenti cifre:

	Sangue tot.	plasma
Zucchero totale	gr. 1.28 ‰	gr. 1.30 ‰

Ecco le cifre ottenute su 18 individui normali:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
1.	gr. 0.84 ‰	gr. 0.41 ‰	48 %
2.	» 0.68 »	» 0.35 »	49 »
3.	» 0.96 »	» 0.54 »	60 »
4.	» 0.75 »	» 0.38 »	50 »
5.	» 0.75 »	» 0.39 »	52 »
6.	» 0.78 »	» 0.38 »	48 »
7.	» 0.78 »	» 0.43 »	55 »
8.	» 0.82 »	» 0.50 »	60 »
9.	» 0.64 »	» 0.39 »	60 »
10.	» 0.75 »	» 0.38 »	50 »
11.	» 0.94 »	» 0.52 »	55 »
12.	» 0.58 »	» 0.35 »	60 »
13.	» 0.85 »	» 0.54 »	63 »
14.	» 0.72 »	» 0.44 »	61 »
15.	» 0.61 »	» 0.44 »	72 »
16.	» 0.80 »	» 0.42 »	52 »
17.	» 0.59 »	» 0.38 »	66 »
18.	» 0.71 »	» 0.30 »	42 »

In questi 18 soggetti normali esaminati troviamo che le cifre dello zucchero libero hanno oscillato tra un massimo di gr. 0.96 ed un minimo di gr. 0.59 per mille, con una media di gr. 0.76.

Per lo zucchero combinato ho avuto un massimo di gr. 0.54 ed un minimo di gr. 0.30 con una media di grammi 0.42 ‰. La media della percentuale dello zucchero combinato rispetto al libero è del 55 %, con oscillazioni che vanno dal 0.45 al 0.60 %. Questi risultati concordano con quelli ottenuti da Lépine e collaboratori sui cani.

Stabilito il comportamento dello zucchero combinato nel sangue degli individui normali, ho cercato di studiare le variazioni che nell'uomo normale può subire questa frazione di zucchero in alcune speciali condizioni sperimentali; e ciò allo scopo di potere meglio penetrare nel significato biologico dello

zucchero combinato e di poterne con maggiore facilità estendere lo studio nel campo della patologia umana.

Differenze tra sangue venoso e sangue arterioso negli individui normali.

Secondo Lépine nei cani si avrebbe una evidente differenza nel contenuto in zucchero tra sangue venoso e sangue arterioso.

Precisamente nel sangue venoso, secondo l'autore francese, si avrebbe una minore quantità di zucchero libero. Il così detto zucchero virtuale potrebbe anche essere aumentato nel sangue venoso rispetto a quello arterioso, mentre lo zucchero fortemente combinato, nel sangue venoso sarebbe generalmente più scarso che nel sangue arterioso. Differenze esisterebbero anche tra sangue del cuore destro e sangue delle carotidi; queste differenze non riguardano tanto la differenza della cifra totale dello zucchero, ma la quantità delle diverse frazioni. Il Lépine ha trovato nel sangue del cuor destro spesso una minore quantità di glucosio libero, rispetto al sangue carotideo; però in questo si trovava una minore quantità di zucchero virtuale. Si dovrebbe quindi ammettere una rapida trasformazione dello zucchero virtuale in zucchero libero, questa trasformazione forse avverrebbe nei polmoni. Il sangue della vena porta è più ricco in zucchero libero, e meno ricco in zucchero combinato, rispetto al sangue carotideo. Ciò è quanto Lépine e collaboratori hanno trovato nei cani. Io ho eseguito delle ricerche sull'uomo normale, utilizzando da una parte il sangue ottenuto colla puntura del polpastrello (non essendo possibile prendere il sangue arterioso), e dall'altra il sangue ricavato dalla puntura della vena mediana cefalica. I risultati ottenuti sono i seguenti:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
1) Sangue arterioso . . .	gr. 0.84 ‰	gr. 0.41 ‰	48 %
Sangue venoso	» 0.80 »	» 0.42 »	52 »
2) Sangue arterioso . . .	» 0.72 »	» 0.44 »	61 »
Sangue venoso	» 0.69 »	» 0.43 »	62 »
3) Sangue arterioso . . .	» 0.75 »	» 0.38 »	50 »
Sangue venoso	» 0.70 »	» 0.38 »	54 »
4) Sangue arterioso . . .	» 0.80 »	» 0.42 »	52 »
Sangue venoso	» 0.75 »	» 0.40 »	56 »

In questi 4 casi esaminati abbiamo avuto nel sangue venoso costantemente una lievissima diminuzione dello zucchero libero, rispetto al sangue arterioso, questa diminuzione però è così lieve che potrebbe rientrare nei limiti di errori del metodo; solo la costanza della diminuzione, può fare, con cautela, propendere ad ammettere una reale diminuzione del tasso dello zucchero libero nel sangue venoso.

Ho voluto poi vedere se una stasi piuttosto prolungata accentuasse tali differenze fra sangue venoso e sangue arterioso. Ecco i risultati di due esperienze:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
1) Sangue arterioso . . .	gr. 0.62 ‰	gr. 0.32 ‰	51 %
Sangue venoso	» 0.58 »	» 0.35 »	60 »
2) Sangue arterioso . . .	» 0.82 »	» 0.44 »	52 »
Sangue venoso	» 0.76 »	» 0.45 »	59 »

Il sangue venoso era raccolto dopo una stasi di 5 minuti.

Dalle nostre esperienze non risulta una evidente differenza tra sangue venoso e sangue prelevato dalla puntura del dito, rispetto alla glicemia. Forse questa diversità di risultati tra le mie esperienze sull'uomo e quelle di Lépine sui cani, è dovuta al fatto che io eseguo le analisi non sul sangue arterioso, ma su sangue capillare; naturalmente in questo caso le differenze debbono essere meno cospicue.

Comportamento dello zucchero combinato durante la glicemia alimentare.

Mi è sembrato di sommo interesse studiare il comportamento dello zucchero combinato del sangue durante la glicemia alimentare. Le notizie sull'argomento sono vaghe e scarsissime. Sui cani è stato soltanto studiato la variazione dello zucchero combinato in seguito all'iniezione endovenosa di forte quantità di glucosio. Lépine e Boulud hanno affermato che qualche tempo dopo l'iniezione di glucosio, nei cani si può notare un aumento dello zucchero combinato, però «questa combinazione richiede qualche ora per compiersi».

Le esperienze sull'uomo mancano completamente, ma anche le esperienze sugli animali hanno poco valore, in quantochè basta il semplice salasso precedentemente subìto per alterare come è noto il contenuto in glucosio del sangue. Io servendomi del mio micrometodo ho potuto seguire nei soggetti normali le variazioni parallele dello zucchero libero e dello zucchero combinato del sangue, in seguito all'ingestione di 20 gr. di glucosio per via orale. Tale quantità di glucosio è sufficientissima per studiare le variazioni del tasso glicemico, come hanno dimostrato per primi Achard, Ribot e Léon-Binet, ed in seguito Silvestri.

Io ho seguito le variazioni del tasso glicemico di mezz'ora in mezz'ora dopo l'ingestione di 20 gr. di glucosio sciolti in 50 cmc. di acqua. Ecco i risultati ottenuti:

1° Soggetto normale:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
Glicemia a digiuno	gr. 0.78 ‰	gr. 0.38 ‰	48 %
1/2 ora dopo l'ingestione	» 1.03 »	» 0.18 »	17 »
1 ora dopo l'ingestione	» 0.85 »	» 0.43 »	50 »
1 1/2 ora dopo l'ingestione	» 0.73 »	» 0.46 »	63 »
2 ore dopo l'ingestione	» 0.71 »	» 0.44 »	47 »
3 ore dopo l'ingestione	» 0.71 »	» 0.25 »	35 »
4 ore dopo l'ingestione	» 0.70 »	» 0.33 »	47 »

2° Soggetto normale:

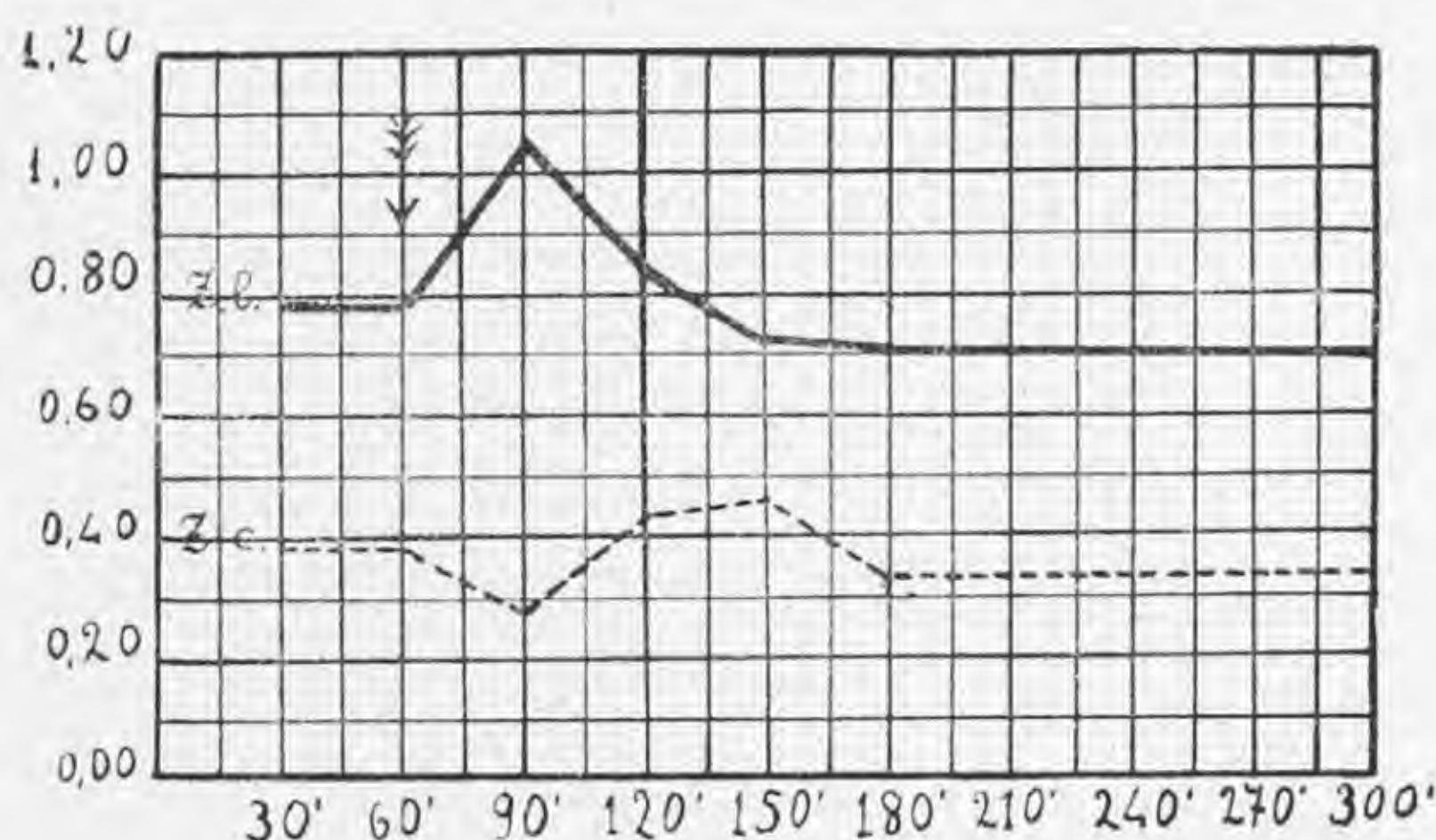
	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
Glicemia a digiuno	gr. 0.75 ‰	gr. 0.39 ‰	52 %
1/2 ora dopo	» 1.10 »	» 0.11 »	10 »
1 ora dopo	» 0.82 »	» 0.38 »	46 »
1 1/2 ora dopo	» 0.74 »	» 0.43 »	58 »
2 ore dopo	» 0.73 »	» 0.34 »	46 »

3° Soggetto sano:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
Glicemia a digiuno	gr. 0.75 ‰	gr. 0.45 ‰	60 %
1/2 ora dopo l'ingestione	» 1.07 »	» 0.26 »	24 »
1 ora dopo	» 0.79 »	» 0.48 »	60 »
1 1/2 ora dopo	» 0.74 »	» 0.49 »	66 »
3 ore dopo	» 0.73 »	» 0.36 »	49 »

4° Soggetto sano:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
Glicemia a digiuno	gr. 0.89 ‰	gr. 0.47 ‰	52 %
1/2 ora dopo l'ingestione	» 1.02 »	» 0.34 »	33 »
1 ora dopo l'ingestione	» 0.89 »	» 0.41 »	46 »
1 1/2 ora dopo l'ingestione	» 0.76 »	» 0.58 »	76 »

Dalle mie esperienze si può ricavare che lo zucchero combinato non segue le stesse oscillazioni dello zucchero libero per influenza dell'ingestione di glucosio. Dopo l'ingestione di 20 gr. di glucosio si ha alla prima mezz'ora il massimo dell'aumento dello zucchero libero, mentre lo zucchero combinato diminuisce relativamente ed assolutamente; nella successiva mezz'ora, mentre il tasso dello zucchero libero si riavvicina al normale, lo zucchero combinato incomincia a risalire avvicinandosi anch'esso alla cifra normale. Nelle successive mezz'ore i valori dello zucchero libero rimangono pressochè stazionari, mentre i valori dello zucchero combinato raggiungono il massimo verso la 3ª mezz'ora, per poi ritornare a decrescere. Circa 3 ore dopo l'ingestione del glucosio si possono avere valori anche inferiori di zucchero combinato, ma ciò è transitorio perchè in seguito si stabilisce la normalità del rapporto $\frac{\text{zucchero libero}}{\text{zucchero combinato}}$. Esprimendo in una grafica queste variazioni si ha una curva caratteristica.

Grafica 1.

Non si può non rimanere colpiti dalla maniera caratteristica di comportarsi dello zucchero combinato. La diminuzione di questa frazione di zucchero nel momento in cui il tasso dello zucchero libero, durante la glicemia alimentare, raggiunge il massimo, non era stato ancora messo in evidenza. La spiegazione di questo fenomeno rimane oscura. La diminuzione non si può spie-

gare che con due ipotesi: 1) lo zucchero combinato viene scisso; 2) lo zucchero combinato è fissato dagli organi, e sottratto alla circolazione. Ancora non si hanno argomenti validi per potere sostenere l'una e l'altra ipotesi, preferisco quindi non inoltrarmi nella disamina della questione.

Influenza dell'adrenalina sulle variazioni dello zucchero combinato.

Fin dal 1901, per merito di Blum, si conosce che l'estratto delle capsule surrenali, iniettato sotto cute, è capace di produrre un'iperglicemia. Poi in seguito all'isolamento dell'adrenalina, Herter e Richard, Zuelger, Metzger, ecc. constatarono che è l'adrenalina la sostanza attiva sulla glicemia. Le ricerche sull'influenza dell'adrenalina sullo zucchero libero del sangue sono ormai numerosissime e dimostrano concordemente l'aumento che subisce questa frazione di zucchero sotto l'azione dell'adrenalina iniettata dentro vena o sotto cute.

Le esperienze più numerose sono sui cani. Ecco alcune cifre di Phocas:

	1°	2°
Prima dell'iniezione	gr. 0.88 ‰	gr. 0.78 ‰
30' dopo	» 1.88 »	» 0.96 »
2 ore dopo	» 2.91 »	» 1.95 »

Notizie molto più scarse abbiamo sul comportamento dello zucchero combinato. **Si sono occupati dell'argomento Lépine e Boulud, e Bierry e Fandard,** sperimentando soltanto su un numero ristrettissimo di cani. I primi hanno trovato a volte un aumento, a volte nessuna variazione dello zucchero virtuale. Nel caso studiato dai secondi si ebbe un aumento dello zucchero combinato, quando già lo zucchero libero era ridisceso ai limiti normali. Phocas più recentemente (1919) ha studiato le variazioni dello zucchero combinato sotto la azione dell'adrenalina in un cane normale ed in due cani tenuti a digiuno per 8 giorni:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.
Cane normale:		
Prima dell'iniezione	gr. 0.90 ‰	gr. 0.70 ‰
45' dopo	» 1.95 »	» 0.68 »
Cane dopo 8 giorni di digiuno:		
Prima dell'iniezione	» 0.75 »	» 0.51 »
45' dopo	» 1.85 »	» 0.25 »
Cane dopo 8 giorni di digiuno:		
Prima dell'iniezione	» 0.78 »	» 0.76 »
45' dopo	» 2.10 »	» 1.38 »

Se le notizie sulle variazioni dello zucchero combinato sotto l'azione dell'adrenalina sono quanto mai incomplete per i cani, per l'uomo mancano assolutamente. Mi è sembrato quindi utile studiare nell'uomo normale l'influenza esercitata dall'adrenalina sulla glicemia.

1° Soggetto normale:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
Prima dell'iniezione	gr. 0.82 ‰	gr. 0.50 ‰	60 %
20' dopo	» 0.82 »	» 0.41 »	50 »
1 ora dopo	» 1.03 »	» 0.38 »	37 »
1 1/2 ora dopo	» 0.93 »	» 0.44 »	47 »

2° Soggetto normale:

	Zucch lib	Zucch. comb.	percentuale
Prima dell'iniezione	gr. 0.70 ‰	gr. 0.42 ‰	60 %
20' dopo	» 0.69 »	» 0.42 »	60 »
1 ora dopo	» 0.92 »	» 0.43 »	46 »

3° Soggetto normale:

Prima dell'iniezione	gr. 0.64 ‰	gr. 0.39 ‰	60 %
1 ora dopo	» 0.87 »	» 0.36 »	41 »
2 ore dopo	» 0.80 »	» 0.46 »	57 »

4° Soggetto normale:

Prima dell'iniezione	gr. 0.78 ‰	gr. 0.47 ‰	60 %
1 ora dopo	» 1.05 »	» 0.46 »	43 »
2 ore dopo	» 0.90 »	» 0.49 »	54 »

5° Soggetto normale:

Prima dell'iniezione	gr. 0.87 ‰	gr. 0.53 ‰	59 %
1 ora dopo	» 1.32 »	» 0.53 »	40 »

6° Soggetto normale:

Prima dell'iniezione	gr. 0.70 ‰	gr. 0.33 ‰	47 %
1 ora dopo	» 1.05 »	» 0.32 »	30 »

7° Soggetto normale:

Prima dell'iniezione	gr. 0.84 ‰	gr. 0.44 ‰	52 %
1 ora dopo	» 1.31 »	» 0.29 »	22 »

8° Soggetto normale:

Prima dell'iniezione	gr. 0.80 ‰	gr. 0.40 ‰	50 %
1 ora dopo	» 1.02 »	» 0.33 »	32 »

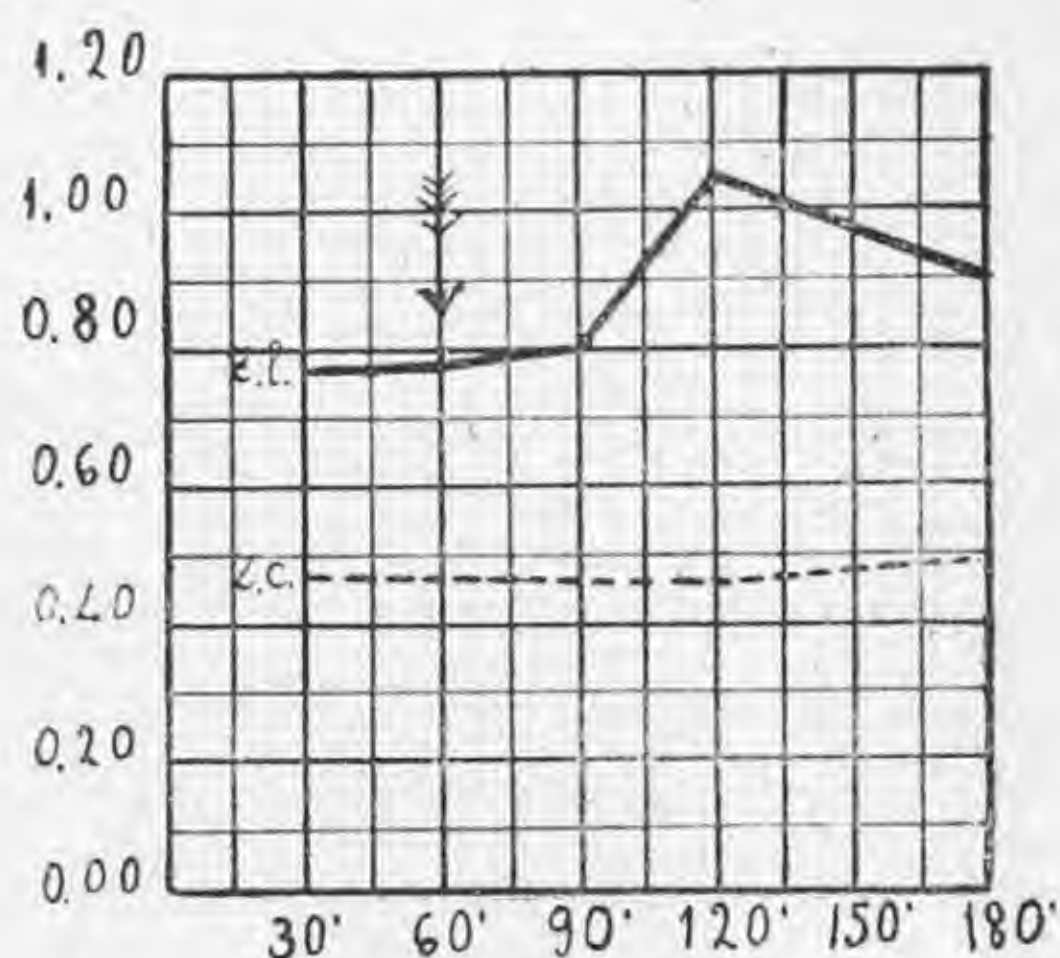
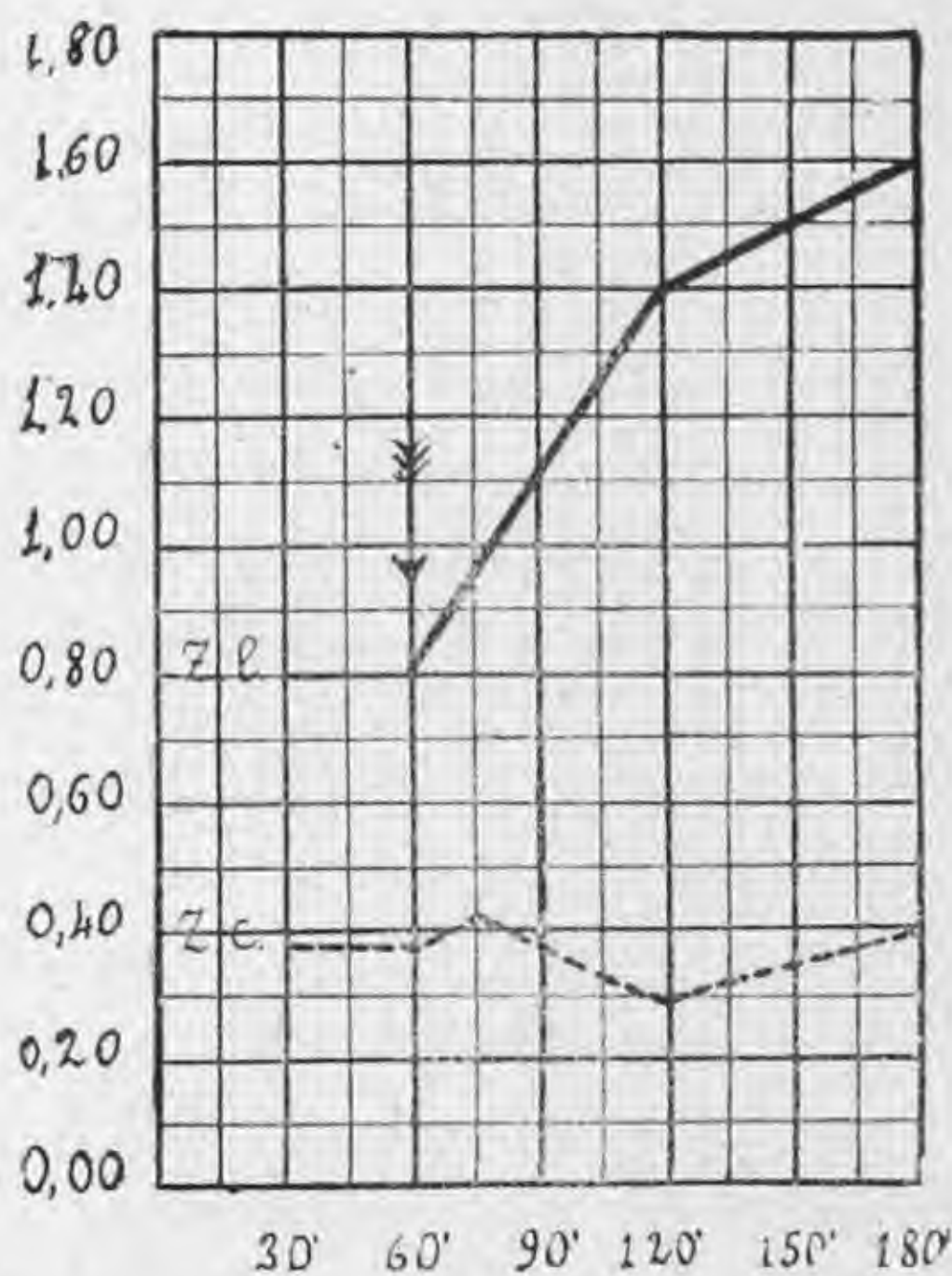
In tutti questi casi erano state eseguite la mattina a digiuno iniezioni di *un milligrammo di adrenalina.*

Dai su esposti risultati, si ricava che contemporaneamente all'innalzamento del tasso del glucosio libero (che raggiunge il massimo circa un'ora dopo l'iniezione di 1 mgr. di adrenalina), nei soggetti normali si ha costantemente una diminuzione relativa o anche assoluta di zucchero combinato. La iperglicemia adrenalinica sotto questo riguardo si comporta similmente a quella alimentare; solo che manca dopo due ore l'aumento relativo o assoluto dello zucchero combinato, mentre l'aumento dello zucchero libero si protrae più a lungo che nella glicemia alimentare per ingestione di 20 gr. di glucosio. Con una grafica si può esprimere con curva caratteristica il comportamento della iperglicemia adrenalinica nei soggetti normali (vedi grafica 2). Esaminando il grafico si nota facilmente come esista un tempo di latenza tra il momento in cui si pratica l'iniezione e l'inizio dell'iperglicemia: questo tempo corrisponde a circa mezz'ora. Si nota poi che la glicemia cade con una certa rapidità tra un'ora e mezza e due ore dopo l'iniezione, e dopo raggiunge con una certa lentezza i valori normali. Lo zucchero combinato invece, al momento della massima iperglicemia si mantiene invariato o diminuisce lievemente per poi subìre un piccolo aumento quando la glicemia è quasi ritornata ai valori normali.

Ho voluto saggiare il comportamento dell'iperglicemia in seguito all'iniezione di due mgr. di adrenalina. Ecco i risultati:

Soggetto normale:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.	percentuale
Prima dell'iniezione	gr. 0.80 ‰	gr. 0.38 ‰	48 %
20' dopo	» 1.01 »	» 0.41 »	40 »
1 ora dopo	» 1.42 »	» 0.31 »	22 »
2 ore dopo	» 1.60 »	» 0.40 »	25 »

L'azione spiegata sulla glicemia da due mgr. di adrenalina, è più pronta e molto più intensa e duratura. L'aumento si inizia già dopo 20', e cresce fino a oltre due ore dopo l'iniezione, raggiungendo il doppio dei valori iniziali; lo zucchero combinato ha un sensibile abbassamento corrispondente ad un'ora dopo l'iniezione. Per studiare l'iperglicemia adrenalinica è dunque più conveniente praticare iniezioni di 1 mgr. la mattina a digiuno. L'esperienza è comoda, esatta, e non dannosa per i pazienti: inquantocchè, l'iniezione di 1 mgr. di adrenalina porta solo un lieve tremore ed una lieve agitazione, laddove con due mgr. questi disturbi possono raggiungere una ragguardevole intensità, tanto da riuscire poco sopportabili ai pazienti (vedi grafica 3).

Grafica 2.
La freccia indica il momento in cui si è praticata l'iniezione di 1 mgr. di adrenalina.

Grafica 3.
La freccia indica il momento in cui si è praticata l'iniezione di 2 mgr. di adrenalina.

Numerosi e svariati argomenti concorrono a far ritenere il fegato come l'organo più importante per la genesi dell'aumento dello zucchero libero nell'iperglicemia adrenalinica. La sezione del midollo cervicale, che mette in stato di inibizione il fegato, impedisce il verificarsi dell'iperglicemia adrenalinica (Lépine); l'esistenza della fistola di Eck, o la legatura dei vasi epatici, impedisce il verificarsi dell'iperglicemia adrenalinica; nei conigli con atrofia gialla acuta del fegato, non si ha neppure l'iperglicemia adrenalinica (Lépine). Queste esperienze però non danno dimostrazioni sicure: nelle prime due la operazione è così grave da potere per sè stessa alterare profondamente la crasi

sanguigna; nella terza esperienza si è in presenza di una intossicazione gravissima, che per sè sola può portare turbamenti rilevantissimi sullo stato della glicemia. Più probative sono le esperienze di Doyon e Kareff, che dimostrano la diminuzione del glicogene epatico dopo l'iniezione di adrenalina; e le esperienze di Froelhich e Pollak che facendo circolare del liquido di Ringer in un fegato isolato, hanno avuto presenza di glucosio nel liquido circolante, solo in seguito ad aggiunta di adrenalina. Molto controverso è poi l'intimo meccanismo con cui avverrebbe tale iperglicemia. Per Lépine sarebbe dovuta ad una ischemia epatica prodotta da spasmo arterioso; per Neubauer sarebbe invece dovuta all'iperemia da stasi, che si verificherebbe nel fegato stesso. Secondo Herter l'adrenalina produrrebbe la glicemia, non agendo sul fegato, ma esercitando un'azione inibitrice sul pancreas. Questa ipotesi però è inammissibile, giacchè l'iperglicemia adrenalinica si verifica anche nei cani spancreati (Lépine, Kaurch, Panton).

Il comportamento dello zucchero combinato del sangue durante l'iperglicemia adrenalinica, è passivo, o in alcuni casi dimostra una diminuzione del tasso. Se, come noi crediamo, uno dei costituenti della frazione dello zucchero combinato del sangue è il glicogene, noi potremmo spiegare la diminuzione del tasso con la scissione del glicogene sanguigno. Phocas ammette che anche le combinazioni glico-proteiche e glico-lipoidee possano essere scisse durante la iperglicemia adrenalinica. In questo modo ancora più facilmente si potrebbe spiegare la diminuzione (del resto non costante con un mgr. di adrenalina) dello zucchero combinato.

Azione della infundibulina.

La nozione che l'ipofisi possa spiegare una spiccata influenza sulla glicemia è venuta dalla constatazione della frequente associazione tra acromegalia e diabete. In seguito, numerosi sperimentatori avrebbero ottenuto nei conigli una leggiera glicosuria con l'iniezioni di estratto di ipofisi. Queste esperienze non sono però molto probative. Neppure hanno gran valore le esperienze di Claude e Baudoin, che hanno fatto ingerire 150 gr. di glucosio a soggetti che sottoponevano a trattamento ipofisario. Achard, Ribot e Léon-Binet hanno dimostrato un'intolleranza per gli idrati di carbonio negli individui trattati con estratto ipofisario. Secondo Stenström la pituitrina, se iniettata intra vena, sarebbe capace di elevare in qualche minuto la glicemia. I reperti anatomo-patologici, le esperienze di estirpazione parziale, dimostrano che è il lobo posteriore dell'ipofisi che agisce sulla glicemia.

Che io sappia non è stato ancora saggiato il comportamento dello zucchero sotto l'azione dell'infundibulina. Ho voluto quindi fare tale esperienza. Mi sono servito di infundibulina del Wellcome, che ho iniettata in dose di mezzo cmc. Le esperienze si sono limitate ad una sola, perchè nella prima (eseguita su me stesso) con l'iniezione di mezzo cmc. di infundibulina si ebbero dei rilevanti disturbi vasomotori che mi dissuasero di estendere tali esperienze su altri soggetti.

	Zucch. lib.	Zucch. comb	percentuale
Prima dell'iniezione	gr. 0.78 ‰	gr. 0.43 ‰	55 %
30' dopo	» 0.89 »	» 0.23 »	25 »
1 ora dopo	» 0.78 »	» 0.43 »	55 »
1 1/2 ore dopo	» 0.80 »	» 0.40 »	50 »

Da questa unica esperienza resterebbe confermata la lieve e fugace iperglicemia a carico dello zucchero libero dovuta all'azione della infundibulina, mentre si metterebbe in evidenza un rapido e rilevante, quanto fugace, abbassamento dello zucchero combinato. Bisogna però essere acuti nel trarre conclusioni da un'unica esperienza. In seguito se sarà possibile estenderò le ricerche.

Comportamento dello zucchero combinato nella glicolisi.

Ho voluto anche fare qualche esperienza sulla glicolisi. Su questo argomento numerosi ed importanti sono gli studi di fisiologi italiani e stranieri. Queste ricerche sono però quasi tutte fatte sui cani, mentre sull'uomo mancano quasi del tutto. Non credo quindi privo di interesse esporre i risultati da me ottenuti. Nelle mie esperienze ho preferito studiare la glicolisi nei campioni di sangue tenuti per 24 ore a temperatura di laboratorio. Ecco i risultati da me ottenuti:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.
1) Sangue fresco	gr. 0.71 ‰	gr. 0.49 ‰
Dopo 24 ore	» 0.32 »	» 0.45 »
2) Sangue fresco	» 0.96 »	» 0.82 »
Dopo 24 ore	» 0.39 »	» 0.73 »
3) Sangue fresco	» 0.80 »	» 0.55 »
Dopo 24 ore	» 0.34 »	» 0.56 »
4) Sangue fresco	» 0.68 »	» 0.35 »
Dopo 24 ore	» 0.22 »	» 0.31 »
5) Sangue fresco	» 0.77 »	» 0.26 »
Dopo 24 ore	» 0.14 »	» 0.23 »
6) Sangue fresco	» 1.42 »	» 0.68 »
Dopo 24 ore	» 0.96 »	» 0.68 »
7) Sangue fresco	» 0.70 »	» 0.51 »
Dopo 24 ore	» 0.39 »	» 0.52 »
8) Sangue fresco	» 0.70 »	» 0.41 »
Dopo 24 ore	» 0.28 »	» 0.36 »
9) Sangue fresco	» 0.90 »	» 0.49 »
Dopo 24 ore	» 0.57 »	» 0.45 »

Non in tutti i casi si tratta di individui normali.

Da queste esperienze si legge chiaramente come, mentre dopo 24 ore lo zucchero libero è fortemente diminuito, lo zucchero combinato rimane quasi intatto o lievemente diminuito.

Il Lépine nel sangue di cane tenuto a 39°, ha notato anche che la glicolisi a carico dello zucchero libero è molto più forte che a carico dello zucchero combinato.

Ho voluto in seguito studiare l'influenza esercitata sul fenomeno glicolitico dalla parte corpuscolata del sangue. Nel 1890 Lépine e Barral richiamarono l'attenzione sul fatto che il siero privo di elementi corpuscolati non presentava il fenomeno della glicolisi: anzi da studi dei predetti autori, di Loewy e Richter, Martin-Han, Rona, Arnheim, risulta che sono i globuli bianchi quelli che spiegano la maggiore influenza sul fenomeno glicolitico. Secondo

Chelle e Mauriac la glicolisi sarebbe legata alla presenza di leucociti della serie mieloica, ma queste asserzioni sono ancora prive di conferma.

Ho condotto le seguenti esperienze, determinando il tasso glicemico sul plasma sanguigno appena dopo il prelevamento: una porzione di plasma era poi tenuto a temperatura di laboratorio separato dalla parte corpuscolata del sangue, un'altra porzione era tenuta per lo stesso tempo a contatto con la parte corpuscolata; anche in questi due campioni dopo 24 ore venivano determinate le due frazioni di zucchero con la solita tecnica.

	Zucch. lib.	Zucch. comb.
1) Plasma fresco	gr. 0.80 ‰	gr. 0.55 ‰
Plasma A.	» 0.60 »	» 0.45 »
Plasma B.	» 0.20 »	» 0.40 »
2) Plasma fresco	» 1.12 »	» 0.47 »
Plasma A.	» 0.69 »	» 0.41 »
Plasma B.	» 0.53 »	» 0.42 »
3) Plasma fresco	» 0.89 »	» 0.58 »
Plasma A.	» 0.58 »	» 0.52 »
Plasma B.	» 0.33 »	» 0.52 »
4) Plasma fresco	» 1.20 »	» 0.37 »
Plasma A.	» 0.89 »	» 0.34 »
Plasma B.	» 0.71 »	» 0.36 »

(Per plasma A s'intende il plasma tenuto per 24 ore separato dalla parte corpuscolata; per plasma B s'intende il plasma tenuto per 24 ore a contatto con la parte corpuscolata del sangue).

Dalle nostre ricerche risulta che la glicolisi a carico dello zucchero libero è molto più energica nel plasma tenuto a contatto con la parte corpuscolata del sangue; però si verifica, benchè in grado minore, anche nel plasma isolato dalla parte corpuscolata. Ho potuto anche constatare che la glicolisi si verifica anche nel sangue tenuto in ghiacciaia.

In ultimo mi preme di mettere in rilievo un fatto interessante. In qualche caso, dopo la glicolisi non solo lo zucchero combinato non è diminuito, ma si trova addirittura aumentato in modo rilevantissimo:

	Prima della glicolisi	Dopo la glicolisi	differenza
1) Zucchero libero	gr. 0.68 ‰	gr. 0.22 ‰	— 0.46
Zucchero combinato	» 0.35 »	» 0.51 »	+ 0.16
2) Zucchero libero	» 0.76 »	» 0.14 »	— 0.62
Zucchero combinato	» 0.27 »	» 0.73 »	+ 0.46

Anche in altri casi in cui ho studiato contemporaneamente la glicolisi nel plasma separato dai corpuscoli e nel plasma tenuto a contatto con i corpuscoli del sangue, ho potuto osservare lo stesso fenomeno:

	Zucch. lib.	Zucch. comb.
1) Plasma fresco	gr. 1.26 ‰	gr. 0.38 ‰
Plasma A.	» 0.55 »	» 0.84 »
Plasma B.	» 0.32 »	» 0.64 »
2) Plasma fresco	» 1.10 »	» 0.45 »
Plasma A.	» 0.69 »	» 0.81 »
Plasma B.	» 0.53 »	» 0.82 »

	Zucch. lib.	Zucch. comb.
3) Plasma fresco	» 0.96 »	» 0.54 »
Plasma A.	» 0.51 »	» 0.50 »
Plasma B.	» 0.41 »	» 0.61 »
4) Plasma fresco	» 0.70 »	» 0.85 »
Plasma A.	» 0.57 »	» 0.88 »
Plasma B.	» 0.25 »	» 0.86 »

(Plasma A = plasma tenuto isolato dalla parte corpuscolata per 24 ore; plasma B = plasma tenuto a contatto con la parte corpuscolata per 24 ore).

Da queste esperienze si può rilevare, che in qualche caso si ha la prova irrefutabile della trasformazione dello zucchero libero in zucchero combinato. Io suppongo anzi che questo fenomeno si verifichi sempre, benchè molto spesso non si manifesti, perchè è mascherato dall'intensità della glicolisi. Tale fenomeno è già stato messo in evidenza dal Lombroso in alcune esperienze pubblicate negli atti dell'Accademia dei Lincei. Egli dopo aver fatto circolare il sangue in organi diversi, vi aggiungeva glucosio e metteva in termostato. Dopo qualche ora l'Autore potè notare in singoli casi, che la scomparsa dello zucchero libero era solo apparente, giacchè idrolizzando il sangue con acido cloridrico si riotteneva un cospicuo aumento dello zucchero. Lépine ha anche osservato nel sangue arterioso dei cani lo stesso fenomeno che ho messo in evidenza nelle mie esperienze sul sangue umano. Io però credo che le mie condizioni sperimentali siano le migliori per dimostrare questo fenomeno. Alla temperatura di 39°, essendo la glicolisi molto attiva, si ha una rapida distruzione di zucchero che impedisce la osservazione del fenomeno; nelle mie condizioni, avvenendo la glicolisi più lentamente, è facile sorprendere il momento in cui una cospicua quantità di zucchero combinato si è formata a carico dello zucchero libero.

Influenza dell'idrolisi su alcuni prodotti della digestione della molecola proteica.

Per cercare di chiarire un poco il problema della natura dello zucchero combinato, mi è parso utile studiare l'azione spiegata dall'idrolisi sui prodotti di decomposizione della molecola proteica. Ho pensato, che se è difficile con l'idrolisi, nelle nostre condizioni sperimentali, staccare dalla molecola proteica il gruppo idro-carbonato fondamentale, tale difficoltà può essere diminuita idrolizzando i prodotti della decomposizione delle albumine. Non si può escludere a priori che una certa quantità dello zucchero combinato possa essere liberata mediante l'idrolisi dai peptoni e dalle albumose presenti nel sangue. Per controllare questa ipotesi ho sperimentato con una soluzione al 2 % di peptone Witte, di fresco preparata e filtrata. Ho trattato questa soluzione come se fosse siero di sangue, ed ho eseguita la determinazione prima e dopo l'idrolisi. Sulla stessa soluzione ho fatto tre determinazioni. Le cifre corrispondono al potere riducente della soluzione, espresso in gr. di glucosio per mille.

	I	II	III
Soluzione non idrol.	0.67 ‰	0.66 ‰	0.67 ‰
Soluzione idrol.	0.87 »	0.89 »	0.88 »

(Durata dell'idrolisi 20' ad una atmosfera).

In base a questi risultati sperimentali, che dimostrano un aumento del potere riducente in una soluzione al 20 per mille di peptone in seguito alla idrolisi, non intendo sostenere che lo zucchero combinato del sangue sia proveniente dall'idrolisi dei peptoni e delle albumose, ma invece soltanto avanzo l'ipotesi che una piccola quantità del così detto zucchero proteico possa avere tale provenienza. Questa piccola frazione dello zucchero combinato, insieme con quella proveniente dalle combinazioni di idrati di carbonio con lipoidi, dai glico-proteidi, dalle piccole quantità di glicogene, ed eventualmente dagli eteri dell'acido glicuronico, costituisce forse la porzione meno importante di tutto lo zucchero combinato presente normalmente nel sangue. Forse la frazione preponderante è costituita da una combinazione più o meno labile delle albumine con il glucosio: combinazione che probabilmente costituisce una specie di riserva che può essere rapidamente mobilizzata. Su questo argomento però le ipotesi mi sembrano premature, ed è bene astenersi per ora dal farne, attendendo che altri fatti sperimentali illuminano di più la questione.

CONCLUSIONI.

Dal presente studio si può concludere:

1) Il mio micrometodo per il dosaggio dello zucchero combinato nel sangue è raccomandabilissimo per esattezza, ed è addirittura indispensabile quando si debbano fare delle determinazioni in serie.

2) Lo zucchero combinato nei soggetti normali corrisponde circa al 55 % dello zucchero libero contenuto nel sangue.

3) Non esistono evidenti differenze tra sangue capillare e sangue venoso rispetto al contenuto in zucchero combinato.

4) Nella glicemia alimentare si ha in principio una diminuzione dello zucchero combinato corrispondente ad un innalzamento dello zucchero libero. Lo zucchero combinato va poi aumentando e raggiunge un massimo circa 1 ora e mezzo dopo l'ingestione di glucosio, quando cioè lo zucchero libero è tornato al tasso primitivo.

5) Nell'iperglicemia adrenalinica, nei soggetti normali, mentre il tasso dello zucchero libero s'innalza, quello dello zucchero combinato rimane inalterato o si abbassa; in modo da aversi costantemente una diminuzione relativa od anche assoluta di questa frazione di zucchero. Con l'iniezione di 1 mgr. di adrenalina, in un soggetto normale adulto si ha il massimo dell'azione sulla glicemia, tra 60 o 90 minuti dall'iniezione. Iniettando 2 mgr. l'azione sulla glicemia incomincia a notarsi dopo 20' e si va intensificando fino ad oltre 2 ore dall'ingestione.

6) L'infundibulina innalza lievemente il tasso dello zucchero libero ed abbassa quello dello zucchero combinato, in maniera di aversi una diminuzione relativa ed assoluta di esso. Il massimo dell'alterazione è stato notato mezz'ora dopo l'iniezione di mezzo cmc. di infundibulina Wellcome.

7) Lo zucchero combinato è molto resistente alla glicolisi. La glicolisi a carico dello zucchero libero è molto più attiva nel plasma tenuto a contatto con la parte corpuscolata del sangue. Esiste sicuramente durante il fenomeno

glicolitico una glicolisi apparente dovuta alla trasformazione dello zucchero libero in zucchero combinato.

8) Sottoponendo all'idrolisi una soluzione al 20 per mille di peptone Witte, si ha un aumento del potere riducente della soluzione; cosa che può far supporre che una piccola porzione del così detto zucchero combinato possa provenire dall'idrolisi dei peptoni e delle albumose contenute nel plasma sanguigno.

I più vivi ringraziamenti al mio Maestro prof. A. Zeri.

Roma, agosto 1923.

BIBLIOGRAFIA.

Achard et Desbonis. Arch. de méd. expér., 1914, p. 105.
Achard et Loeper. Ibidem, 1901, p. 124.
Achard, Ribot et Léon-Binet. C. R. Soc. Biol. Paris, 1919, p. 788.
Id., id., id. Ibidem, 1919, p. 1232.
Id., id., id. Ibidem, 1919, p. 775.
Bierry et Ranc. C. R. Ac. des Sciences, 1913.
Bierry et Raudoin-Fandard. C. R. Soc. de Biol. Paris, 1918.
Id., id., id. C. R. Ac. des Sciences, 1912.
Id., id., id. Ibidem, 1913.
F. Blum. Deutsch Arch. für klin. Med., 1901, vol. LXXI.
Bordet. Thèse de Paris, 1922.
Courreur et Bellion. C. R. Soc. Biol. Paris, 1907.
Doyon et Sarvonat. C. R. Soc. Biol., 1918.
Id., id. Ibidem, 1913.
Fandard et Ranc. C. R. Soc. Biol. Paris, 1913.
Figuier. Gazette hebdomadaire, 1855.
Franck. Deutsch Arch. für klin. Med., 1901, vol. 103.
Frölich und Pollak. Arch. für exp. Path. und Pharm., vol. 77.
Gilbert et Baudouin. C. R. Soc. Biol. Paris, 1908.
Id., id. Ibidem, 1909.
Herter. Med. News., 1902.
Herter-Richard. Med. News., 1902.
Lehmann. Gazette hebdomadaire, 1855.
Lépine. Jour. de Phys. et de Path. gén., 1902.
Id. *Le sucre du sang*. Alcan, édit. Paris, 1922.
Id. C. R. Ac. des Sciences, 1895.
Id. Lyon Médical, 1902.
Lépine et Barral. C. R. Ac. des Sciences, 1891.
Id., id. Ibidem, 1903.
Lépine et Boulud. C. R. Ac. des Sciences, 1903, vol. II.
Id., id. Ibidem, 1908, vol. II.
Id., id.Ibidem, 1919.
Id., id. C. R. Soc. Biol. Paris, 1913.
Id., id. Journ. de Phys. et de Path. gén., 1911.
Loeper et Verpy. Société Méd. des Hôpitaux de Paris, 1917.
Loewi und Richter. Berl. klin. Woch., 1897.
Lombroso. Atti dell'Acc. dei Lincei, 1915.
Magne. C. R. Soc. Biol. Paris, 1913.
Martin-Han. Berl. klin. Woch., 1897.
Martin-Braum. Klin. Woch., 1922.
Metzer. Münch. med. Woch., 1902.
Neubauer. Bioch. Zeit., 1912, vol. 43.
Nihsi. Arch. für exp. Path., vol. 62.
Panton. Journal of Phys., 1909, vol. 32.
Parisot. C. R. Soc. Biol. Paris, 1906.
Phocas. C. R. Soc. Biol. Paris, 1917.
Id. Ibidem, 1919.
Silvestri. Policlinico, Sezione medica, 1922.
Stenström. Bioch. Zeit., vol. 48.
Zuelzer. Berl. klin. Woch., 1901.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
diretta dal prof. F. MICHELI

Sulla determinazione quantitativa della stercobilina mediante un nuovo metodo di estrazione a caldo e considerazioni fisio-patologiche sui risultati ottenuti

per i dottori PAOLO PIETRA e GIOVANNI BOZZOLO.

Tralasciamo in un lavoro di indole puramente pratica e sperimentale di addentrarci minutamente nelle questioni che tuttora si dibattono sull'origine della bilina e sul significato fisiologico e patologico di questo pigmento.

Per richiamare nozioni fra le più semplici e più sicure per quanto riguarda la stercobilina (del cui dosaggio ci occupiamo), è ormai da tutti ammesso che la bilina fecale si generi per un processo di riduzione dalla bilirubina, versata colla bile nell'intestino. Il processo di riduzione si suppone venga operato dalla flora batterica anaerobica dell'intestino (Riva, Zoja, Maly, Müller. Giarré, ecc.) e particolarmente nell'ultima porzione del tenue (Mya) verso la valvola ileo-cecale dove questa flora assume uno sviluppo rigoglioso. Hoppe-Seyler, Bargellini, Gilbert ed Herscher invocano invece l'azione dei fermenti secreti dalla mucosa intestinale.

In questa prima fase di trasformazione si origina semplicemente il cromogeno della bilina: *il bilinogeno*, di colorito giallo pallido, che si trasforma a sua volta, ossidandosi, in stercobilina forse in parte già nell'intestino (secondo alcuni), ma certamente e in totalità al di fuori a contatto dell'aria e della luce (1).

Il colore scuro che le feci, appena emesse, presentano non è quindi dovuto al bilinogeno quasi incolore, ma in gran parte alle sostanze coloranti contenute nei cibi (carne, verdura, uova, vino, frutta, ecc.). Il criterio del colorito chiaro per giudicare della scarsità o della assenza di pigmento biliare non è quindi sempre esatto e perciò impropria è, secondo Zoja, la denominazione di *feci acoliche* in tali casi. In realtà si osservano talvolta feci che appena emesse hanno un colorito chiaro e che pure contengono bilinogeno in discreta quantità perchè qualche tempo dopo l'emissione assumono un colorito rosso-bruno, dovuto alla trasformazione del cromogeno in pigmento.

(1) H. FISCHER dalla riduzione della bilirubina è riuscito ad ottenere in vitro un prodotto chimico, incolore, cristallizzato che egli chiamò *emibilirubina* e che pare essere identico all'urobilinogeno. Quella che noi diciamo *urobilina* non sarebbe un'individualità chimica ben definita, ma è solo in parte costituita da urobilinogeno ossidato.

Su questo schema adunque l'accordo è pressochè unanime: le divergenze sono vive invece non sull'origine della stercobilina, ma sulla sorte ulteriore di questo pigmento nell'intestino.

Un primo gruppo di teorie suppone che parte della bilina elaborata nell'intestino venga riassorbita attraverso le pareti intestinali e condotta al fegato.

Così secondo una primitiva *teoria intestinale*, il bilinogeno originatosi nell'intestino dalla bilirubina, in gran parte verrebbe espulso colle feci, in parte invece riassorbito pei rami intestinali della porta e condotto al fegato, sarebbe successivamente immesso nel circolo generale per venire poi eliminato per le urine come urobilina. Tale teoria sorta colla scoperta della stercobilina nelle feci e del processo di riduzione che nell'intestino subisce la bilirubina in bilinogeno, ebbe un appoggio nell'osservazione clinica che dimostrava la scomparsa della bilina nelle feci e nelle urine in seguito all'occlusione del coledoco e sopratutto trovò un argomento inoppugnabile nella nota esperienza di Fr. Müller che legato il coledoco e constatata l'assenza di urobilina nelle orine, vide ricomparire questa sostanza nutrendo gli animali con bile. Questa teoria dalle ricerche della scuola di Parma (Riva e Zoja, ai quali dobbiamo molte delle indagini in questo campo, per quanto gli AA. stranieri fingano di ignorarle), venne completata in una cosidetta *teoria epato-intestinale*. Secondo questa ipotesi: «la massima parte del bilinogeno formatosi si elimina colle feci; una parte assai minore è riassorbita e attraverso il fegato giunge al circolo generale e si elimina per le orine. Nell'attraversare il fegato una piccola parte passa anche nella bile» (Zoja). L'urobilinogenuria però secondo questi AA. non è mai dipendente da una insufficienza del fegato; «ogni aumento del bilinogeno delle feci e delle orine sta ad indicare una avvenuta maggiore distruzione di pigmento sanguigno» (Zoja).

La quantità maggiore o minore di bilinogeno nelle feci (e conseguentemente nelle orine) dipenderebbe anche dalla qualità della secrezione epatica, cioè dalla maggiore o minore riducibilità della bile in rapporto al vario contenuto in bilirubina e biliverdina; quest'ultima non si trasforma in bilinogeno (Riva, Zoja, Kâmmerer).

Secondo i sostenitori della teoria *entero-epatica*, la quale ha oggidì specie in Germania larghissimo seguito (Brugsch, Retzlaff, Fischler, Lepehne, ecc.), il passaggio del bilinogeno nelle orine è legato ad una insufficienza della funzione epatica. Il bilinogeno riassorbito dall'intestino e condotto al fegato sarebbe da questo in condizioni normali trattenuto e riversato di nuovo colla bile nell'intestino o tal quale (Hildebrandt) o, come primitivamente è stato supposto da Murri e Vitali, trasformato in bilirubina (*ciclo entero-epatico dell'urobilina*); quando invece l'azione di arresto viene a mancare sia per lesione che per insufficienza funzionale della cellula epatica, consecutiva ad aumentata emolisi, il bilinogeno, oltrepassato il fegato, si versa in circolo e viene eliminato colle orine.

Un secondo gruppo di teorie considera invece il bilinogeno che si trova nell'intestino semplicemente come un prodotto di disintegrazione, un residuo

qualunque da eliminarsi colle feci e per spiegare l'urobilinuria si richiama a particolari proprietà dei tessuti. Così secondo la *teoria istiogena o pigmentaria* (Kunckel, Quincke, Mya, Patella, Accorimboni, Clarens, Widal, Abrami, Brulé, ecc.), l'urobilinogeno si forma nei vari tessuti per l'azione riduttrice di questi sui pigmenti biliari che in seno ad essi si depositano negli stati itterici. Per taluni autori l'urobilinuria rappresenterebbe un meccanismo di difesa in quanto che l'urobilina, prodotto meno tossico, libererebbe l'organismo dall'impregnazione biliare. Se si ammette che la formazione della bilina possa in particolari circostanze (stravasi sanguigni, stati emolitici) aver luogo direttamente dal pigmento del sangue sia nei tessuti che nel circolo stesso, possiamo distinguere come una varietà della teoria precedente: *la teoria ematica* (Hoppe-Seyler, Sieber e Nencki, Ajello, Brulé, ecc.).

Secondo *la teoria renale* (Leube, Gilbert e Herscher, Mircoli, ecc.) l'azione riduttrice sarebbe limitata al tessuto del rene che trasformerebbe in urobilina la bilirubina che a quest'organo giunge dal circolo generale. La *teoria epatica* infine (Hayem, Tissier, Meyer-Betz, ecc.) considera l'urobilinuria sempre in rapporto ad una deficienza di funzione del fegato: l'urobilina sarebbe il pigmento del fegato ammalato come la bilirubina è il pigmento del fegato sano.

In questo secondo gruppo va pure collocata (come una varietà della teoria istiogena) l'ipotesi, propugnata oggidì da varie parti, che considera come luogo di formazione dell'urobilina il cosidetto *apparato reticolo-endoteliale* (vasto sistema cellulare di endotelii e di macrofagi sparso si può dire per tutto l'organismo) e del quale particolarmente gli studi della scuola di Aschoff hanno messo in evidenza l'importanza come « *sistema di ricambio dei pigmenti* »:

Questo complesso cellulare che tanta importanza, secondo questi autori, avrebbe nella genesi dell'ittero (*ittero anepatocellulare*) sarebbe pure deputato alla formazione della urobilina, sia per riduzione della bilirubina, sia utilizzando direttamente per la formazione di questo pigmento gli stessi materiali che servono per i pigmenti biliari.

D'altra parte si tiene conto anche in quest'ultima ipotesi dello stato del fegato inquantochè il lavoro di ricambio dei pigmenti avverrebbe secondo alcuni (Adler) particolarmente in quegli elementi dell'apparato reticolo-endoteliale che sono in rapporto col parenchima epatico (cellule di Kupfer).

Queste per sommi capi sono le idee predominanti sulla urobilinogenesi: riesce ad ogni modo difficile adunare in distinti gruppi le varie ipotesi emesse, perchè ogni autore si può dire, ha dell'argomento una concezione sua particolare e le supposizioni e le teorie si incalzano con un ritmo veramente sconcertante. Cosicchè più che seguire le idilliache conclusioni di Adler che pensa sopìta ogni discordia se si ammette, in conformità alle varie teorie, che organi diversi abbiano proprietà di elaborare urobilina, perchè tutti provvisti di apparato reticolo-endoteliale, vien fatto di ripetere le parole di Brulé, per quanto anche lui responsabile di tante ipotesi: « tant de théories accumulées pour expliquer l'origine de l'urobilinurie, prouvent bien combien cette question reste encore obscure ».

*
* *

Poichè certa adunque appare la provenienza della stercobilina dal pigmento biliare, dal dosaggio di questo pigmento parrebbe senz'altro possibile giudicare della capacità biligenetica del fegato e dalle quantità di bilinogeno facile un calcolo sull'entità della secrezione biliare.

In realtà i dati che noi otteniamo vanno solo considerati come approssimativi, non solo per l'imperfezione dei comuni metodi di dosaggio, ma perchè parecchie questioni sono ancora insolute circa il rapporto quantitativo che intercede tra bilirubina e stercobilinogeno.

Così è questione tuttora indecisa se il pigmento biliare si trasformi totalmente e solamente in bilinogeno e bilina e se d'altra parte questi pigmenti, che sono instabili perchè semplicemente prodotti intermedi della trasformazione della bilirubina, s'arrestino a tale stadio o non si mutino ulteriormente in altri composti, che sfuggono alla ricerca della bilina.

Un secondo quesito riguarda la quantità di bilinogeno che nel dosaggio viene sottratta o aggiunta al computo, a seconda che consideriamo la possibilità del riassorbimento del pigmento attraverso l'intestino (teoria entero-epatica) o la possibilità che dal circolo bilinogeno giunga nell'intestino (teoria istiogena).

In realtà basta quest'enunciato per dimostrare come poco precise siano le nostre cognizioni in proposito, se è possibile il dedurre da uno stesso dato conclusioni diametralmente opposte.

Comunque se allo stato attuale delle cose non è possibile una esatta valutazione dell'entità della secrezione biliare, pure non è meno vero che anche i dati grossolani che dagli attuali imperfetti metodi di ricerca è possibile trarre, ci forniscono elementi preziosi di diagnosi per quelle malattie, in cui siano in causa variazioni nella produzione o nella eliminazione dei pigmenti biliari.

Così è possibile seguendo il dosaggio del bilinogeno, accertare lo stato di iperbilinia, che sta alla base di taluni processi morbosi (itteri emolitici, anemia perniciosa progressiva) e d'altra parte dalle variazioni della quantità di questo pigmento, è permesso trarre un criterio sul grado di pervietà dei canali biliari, sull'intensità del processo di assorbimento della bile in circolo, in itteri consecutivi a ostacolo meccanico o a disturbo funzionale o a lesione della cellula epatica (itteri da assorbimento).

Sono criteri, ripetiamo, sempre relativi e di approssimazione, i quali particolarmente acquistano un valore (che si può dire talvolta assoluto) in casi in cui si abbiano variazioni ampie nell'entità della secrezione biliare, tali da sorpassare i limiti delle comuni cause di errore.

Ad ogni modo i risultati ottenuti vanno sempre messi in rapporto con gli altri elementi diagnostici e solo dalla valutazione del complesso di questi si deve trarre un giudizio diagnostico.

*
* *

Da quando Jaffé scoprì «l'*urobilina*» (scoperta a cui seguì poco dopo quella di v. Lair e Masius del pigmento fecale o «stercobilina», pigmento che

i successivi lavori, particolarmente della scuola di Parma, dimostrarono essere identico alla urobilina) i metodi di ricerca e di dosaggio di questo pigmento si sono seguiti sempre più numerosi e questo è indice dell'importanza diagnostica che sempre si è annessa a tale ricerca. Non intendiamo qui di passare in rivista questi varii metodi: notiamo semplicemente per una necessaria premessa a quanto esporremo, come molti di essi si fondano sulla estrazione del pigmento con solventi adatti (alcool etilico, alcool amilico, cloroformio, ecc.) utilizzando poi per il dosaggio il limite di fluorescenza che si ottiene trattando l'estratto con sali di zinco: cloruro, acetato, ecc., o ricercando la storia limite allo spettroscopio (metodi di Riva e Zoja, Oliviero, Civalleri, Deschamps, Gilbert, ecc.).

Altri utilizzano con vario procedimento la reazione di Ehrlich alla *benzaldeide*, misurando poi in vario modo l'intensità del colorito rosso che dà il reattivo a contatto del bilinogeno (metodi di Brugsch e Retzlaff, Flatow e Brünell, Eppinger e Charnas, Wilbur e Addis, ecc.). Dai precedenti si scosta alquanto il metodo proposto da Goiffon, sul quale però come su tanti altri (Hausmann, Gehrardt, Garrod e Hopkins, Hoppe-Seyler, ecc., ecc.) non ci soffermiamo non avendo per noi un interesse particolare. Tutti i metodi fin qui proposti, qualunque sia la loro base chimica, dànno valori purtroppo molto approssimativi poichè numerose sono le cause di errore in cui si incorre nella loro applicazione. Su di esse particolarmente richiamano l'attenzione Brulé e Garban in varii scritti.

Una prima causa di errore sta nel fatto che anche i più attivi solventi estraggono parzialmente il bilinogeno. Infatti per quanto prolungata e ripetuta sia l'estrazione, si riesce ancora sempre ad estrarre una quantità considerevole di stercobilina dal campione di feci su cui già ha agito il solvente, trattandolo successivamente con soluzione sodica al 5 % oppure cogli stessi reattivi ma a caldo.

Altri inconvenienti segnalati dagli autori sopradetti riguardano l'uso di particolari sostanze impiegate in certi metodi, come la *ligroina*, la quale depura è vero la stercobilina, da altri pigmenti delle feci ma asporta anche parte di bilina, oppure di certi reattivi come quello di Ehrlich che darebbe una colorazione rossa anche con altri pigmenti presenti nelle feci, quali l'indolo e lo scatolo.

Altra causa di errore comune a tutti i metodi è la perdita del pigmento, composto chimico instabile, che determinerebbero le operazioni destinate a isolarlo, tanto che Wilbur e Addis consigliano di non spingere troppo l'estrazione, ritenendo che così si eviti una perdita maggiore.

* * *

Il metodo di estrazione della stercobilina che noi proponiamo non riposa su principii nuovi: utilizza lo stesso procedimento di altri metodi già accennati e cioè estrazione del pigmento con un solvente alcool etilico; ma la modificazione importante e che costituisce la caratteristica del metodo è l'uso del

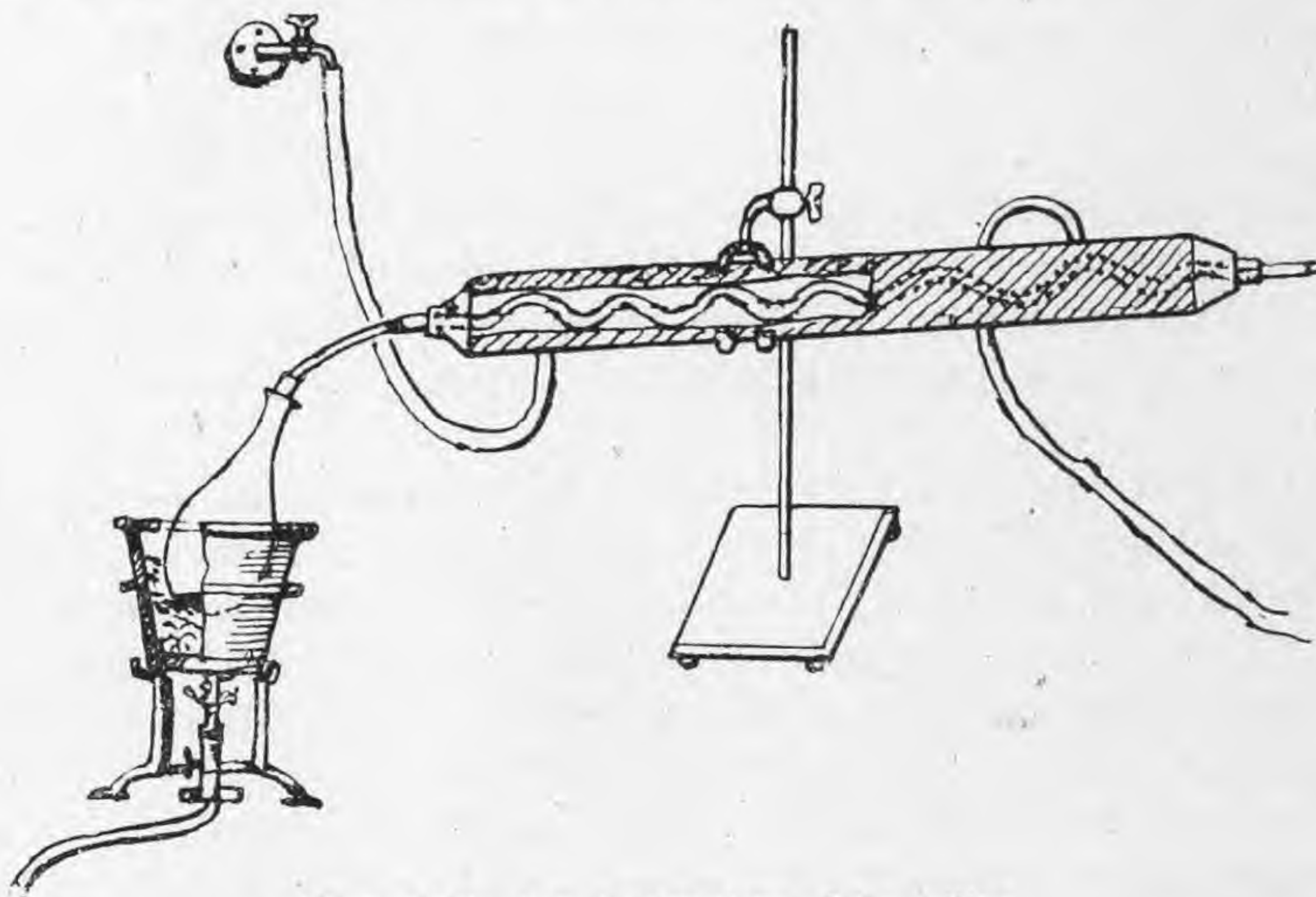
solvente a caldo mediante l'impiego di un dispositivo che descriveremo più avanti.

L'uso del solvente a caldo rende possibile (e gli stessi Brulé e Garban lo notano) una più completa estrazione della bilina: d'altra parte poichè il processo di estrazione è affidato per intiero all'apparecchio e si opera sempre nelle stesse condizioni, si evitano gli errori inerenti alle manipolazioni dell'operatore e si ottengono dei risultati sempre costanti. Inoltre, vantaggio comune a tutti i metodi che si fondano sul principio qui adottato, si evita l'uso di sostanze che già di per sè sono in grado di indurre, come abbiamo visto, errori in più o in meno nel computo.

Ma passiamo senz'altro all'esposizione del metodo e dei risultati ottenuti coll'applicazione di esso al dosaggio del bilinogeno in un certo numero di casi normali e patologici.

Questi dati meglio di ogni discussione, permettono un giudizio sulla bontà del metodo.

***

Si raccolgono durante 24 ore, le feci dell'individuo in esame in un vaso ben ripulito, del quale in antecedenza è opportuno fare la tara, in modo che con una sola pesata sia possibile il calcolo della massa fecale.

Dispositivo per l'estrazione della bilina.

Si mescolano quindi uniformemente con una bacchetta le feci e ne viene prelevato e pesato un grammo in una capsulina pure tarata, stemperandolo poi accuratamente in 50 cmc. di alcool etilico a 95°. Si versa quindi man mano la poltiglia in un matraccio, in cui si aggiunge, ad operazione finita, qualche goccia d'ossidante (acido nitroso-nitrico: goccie V-VI; reattivo di Obermejer: goccie XI-XII; tintura di iodio: goccie III, ecc.) per facilitare e completare la trasformazione del bilinogeno in bilina. Si applica quindi il palloncino contenente le feci stemperate nell'alcool, ad un *distillatore a ricadere* di cui tracciamo la figura.

Esso consta, come si vede, di un bagno-maria nel quale si immerge il palloncino e di un serpentino (di cui un'estremità è applicata al collo della bottiglia), avvolto in un manicotto refrigerante, dove si fa circolare continuamente durante l'estrazione dell'acqua fredda. Il manicotto col serpentino sono tenuti inclinati verso la boccia in modo che l'alcool evaporato che si condensa lungo le spire, ricada nell'interno del matraccio.

Disposto così l'apparecchio si porta l'acqua del bagno-maria ad una temperatura tale che l'acool evapori ed incominci a ricadere. Si abbassa allora la fiamma e si tien calcolo del tempo. L'estrazione viene protratta per mezz'ora, tempo che dalle nostre prove è risultato optimum.

Quando alcool più non ricade, si decanta l'estratto e della parte sovrastante limpida se ne preleva 1 cmc. che si distribuisce in misura decrescente in varie provettine, riportando poi allo stesso volume con alcool, come è indicato nello specchietto che segue:

Estratto		Alcool a 95°		Reattivo di Nencki
cmc. 0.5		cmc. 0		
» 0.4		» 0.1		
» 0.3	+	» 0.2	+	1 cmc.
» 0.2		» 0.3		
» 0.1		» 0.4		

Si osserva fino a quale diluizione si manifesta ancora evidente la caratteristica fluorescenza verde che la bilina dà a contatto del reattivo di Nencki. La fluorescenza risalta particolarmente ponendo la provetta contro uno sfondo nero.

Se fluorescenza esiste ancora nell'ultimo tubo, si pratica una diluizione dell'estratto primitivo al 1 : 5 aggiungendo a cmc. 0.5 di estratto 2.5 cmc. di alcool (la diluizione della stercobilina che nell'estratto primitivo era di 1 : 50 diventa in tal modo di 1 : 300) e si pratica un successivo dosaggio distribuendo il liquido come per la prova precedente. Se è necessario, si procede ad una ulteriore diluizione, dell'estratto primitivo all'1 : 24 (la diluizione della stercobilina aumenta in tal modo ad 1 : 1250) ripetendo poi il dosamento come sopra.

Indichiamo nella tabella che segue i valori corrispondenti alle varie diluizioni della stercobilina di un grammo di feci (in rapporto al limite di fluorescenza) per quantità varie di estratto (puro o successivamente diluito) usate nel dosaggio.

Quantità dell'estratto in cmc.	Valori delle diluizioni della stercobilina di 1 gr. di feci in rapporto al limite di fluorescenza		
	Estratto primitivo	Estratto dil. 1 : 5 (0.5 estratto + 2.5 alcool)	Estratto dil. 1 : 24 (0.1 estratto + 2.4 alcool)
0.5	1: 50	1: 300	1; 1250
0.4	1: 62,5	1: 375	1: 1662
0.3	1: 83,3	1: 500	1: 2083,5
0.2	1: 125	1: 750	1: 3125
0.1	1: 250	1: 1500	1: 6250

I valori ottenuti ci dànno naturalmente la misura della concentrazione della stercobilina per 1 gr. di feci. Sarebbe sufficiente moltiplicare la cifra ottenuta per il peso complessivo delle feci delle 24 ore (espresso in grammi) per avere il valore della diluizione corrispondente al totale della stercobilina emessa colle feci in un giorno, ma per evitare cifre soverchiamente elevate, è preferibile riferirsi alla centesima parte della quantità totale giornaliera di feci.

Così ad es. se la fluorescenza è positiva fino alla diluizione di 1 : 250 e la quantità delle feci delle 24 ore è di gr. 170, il valore della diluizione del bilinogeno corrispondente ad 1/100 delle feci della giornata sarà 1/250 × 1.7 = 1/425. Invece per una quantità di feci inferiore a 100, ad es. gr. 80, il valore della diluizione della stercobilina riferito alla stessa frazione di feci diventa 1/250 × 0.8 = 1/200.

Circa il tempo d'operazione notammo sopra come l'optimum corrisponda a 30' circa. Infatti prolungando la distillazione per 1-2 ore i risultati variano di ben poco. Forse si può supporre con Wilbur e Addis, che oltre un certo periodo di operazione, il pigmento in parte si trasformi, cosicchè più non dia la reazione della bilina.

L'estratto dopo la distillazione si presenta di un colorito rosso-bruno variamente intenso, talvolta fino a color caffè. Questa tinta è certo dovuta in gran parte alla concentrazione della bilina nel liquido (come appunto dimostra il dosaggio) ma talvolta tale rapporto non si riscontra ed è supponibile allora che la tinta bruna dell'estratto, sia in parte data da pigmenti alcool-solubili provenienti dai cibi ingeriti.

È opportuno aggiungere solo poche goccie di ossidante, poichè in maggior misura esagera la tinta bruna dell'estratto, fino a disturbare la lettura dei risultati.

Noi abbiamo naturalmente raffrontato nel corso delle nostre numerose prove i risultati ottenuti con tale metodo con quelli che su campioni delle stesse feci dànno altri metodi.

I valori da noi ottenuti sono sempre stati notevolmente superiori e tali da dimostrare colla massima evidenza quanto più cospicua risulti col nostro procedimento l'estrazione del pigmento.

I) Casi normali.

Sotto questa denominazione generica sono compresi reperti ottenuti in individui ricoverati qui in Clinica, convalescenti di malattie di lievi entità o sofferenti di affezioni varie, escluse naturalmente quelle del tubo gastro-intestinale e che comunque importassero alterazioni del ricambio emoglobinico. Le condizioni generali di tutti questi pazienti erano poi tali da permettere un vitto comune, vario e abbondante. In tutti l'alvo era normale o con variazioni pressochè normali.

MALATTIA	Feci nelle 24 ore gr.	Limiti di fluorescenza della stercobilina di:		Osservazioni
		1 gr. feci	1/100 feci totale	
1 Postumi encefalite	260	1: 375	1: 975	
2. Nevrosis	80	1: 125	1: 100	
3. Postumi pleurite	150	1: 125	1: 188	
4. Artrite deformante	250	1: 250	1: 625	
5. Siringomielia	295	1: 250	1: 738	
6. Postumi encefalite	175	1: 500	1: 875	
7. Postumi encefalite:				
a)	190	1: 500	1: 950	
b)	135	1: 750	1: 1012	
8. Epilessia	85	1: 750	1: 637	Bambino.
9. Asma essenziale	50	1: 500	1: 250	»
10. Erpes zoster	90	1: 350	1: 315	»
11. Cardiopatia non scompensata	295	1: 200	1: 600	

Da un semplice sguardo alla tabella appare tosto la grande variabilità dei risultati ottenuti da un caso all'altro sì che difficile riesce lo stabilire una media.

Variazioni nell'eliminazione dello stercobilinogeno possono essere in rapporto a irregolarità dell'alvo: per stipsi prolungata o per diarrea intensa la quantità di pigmento nelle feci diminuisce: nel primo caso secondo alcuni, perchè maggior copia ne viene riassorbita in circolo, o perchè, suppongono altri, soggiornando a lungo nell'intestino parte del bilinogeno si trasforma in altri pigmenti; nel secondo caso invece la bile viene rapidamente eliminata e non è possibile la riduzione della bilirubina in bilinogeno. Ma a parte queste variazioni che possono già considerarsi patologiche, forti oscillazioni nella eliminazione del bilinogeno si hanno normalmente in rapporto al vario defluire della bile nell'intestino. È noto infatti «come la secrezione biliare sia sottoposta a forti oscillazioni» (Stadelmann) e «la quantità di bilirubina secreta vari considerevolmente da un giorno all'altro» (Brulé e Garban) tanto che anche gli autori moderni calcolano la quantità di bile secreta giornalmente entro limiti assai ampii (da 300 a 1500 cmc. secondo Brugsch).

In gran parte queste differenze giornaliere e individuali trovano una spiegazione nelle variazioni della secrezione biliare in rapporto all'introduzione degli alimenti e ai momenti della digestione.

È noto infatti come non solo il deflusso ma la vera secrezione biliare vari in limiti più o meno ampii in rapporto ai pasti e alla particolare composizione degli alimenti, cosicchè sotto tale aspetto anche questa va considerata alla stregua delle altre secrezioni intestinali.

Dell'influenza dell'alimentazione sulla secrezione biliare è prova comune l'azione colagoga di un pasto abbondante, ma la conferma sperimentale di

tale fatto da tempo è stata data dalle note esperienze di Barbéra, di Paulow che nei cani con fistola biliare avevano visto il deflusso della bile aumentare in seguito all'introduzione di alimenti e in maggior copia poi per certi cibi (carne, grassi). E ancora recentemente Bucci constatò un notevole aumento della pressione di deflusso della bile durante i pasti.

Le ricerche moderne di fisiologia ci illuminano poi sull'intimo meccanismo dei rapporti che intercedono fra secrezione biliare e i varii momenti della digestione, poichè ci dimostrano come dapprima la secretina e poi i prodotti della digestione (particolarmente i grassi, le lecitine, gli albumosi, i peptoni), per via riflessa da una parte stimolino l'attività secretiva del fegato, dall'altra regolino il deflusso biliare stesso, sempre mediante un'azione riflessa che si esplica e sulla musculatura della vescichetta biliare determinandone la contrazione, e su quella dello sfintere di Oddi (all'estremità del coledoco, un po' al di sopra della papilla di Vater) determinandone il rilasciamento.

Anche la patologia conferma i rapporti fra secrezione biliare e digestione e la correlazione fra le varie secrezioni del tratto gastro-duodenale con numerosi fatti: l'accentuarsi dei dolori della colelitiasi durante la digestione, le manifestazioni puramente gastralgiche di forme larvate di colelitiasi, l'ipo o anacloridria (per riflessi epato-gastrici) che di solito accompagna questo stato morboso.

Ora alla stregua di queste nozioni è facile spiegare la varietà dei risultati ottenuti in casi fisiologici. Se osserviamo infatti i valori della tabella sopra esposta, appare tosto evidente il rapporto tra concentrazione di bilinogeno e quantità di feci.

Questo a nostro parere può mettersi in relazione allo stimolo che i prodotti della digestione esercitano sulla secrezione biliare. Se in condizioni normali di intestino e per un vitto vario e comune la quantità delle feci emesse quotidianamente è proporzionale alla massa del cibo ingerito è logico supporre che a maggior quantità di feci corrisponda maggior copia di bile, proporzionatamente allo stimolo più intenso che i prodotti più abbondanti, provenienti dalla digestione di un pasto copioso, esercitano sulla secrezione biliare. Confrontando le singole cifre si nota infatti che la concentrazione di bilinogeno per ogni grammo di feci, quando la massa fecale è abbondante, non è inferiore, ma eguale e talvolta anche superiore a quella che si ha per la stessa quantità di feci quando la massa totale è minore. Si può dunque stabilire una certa proporzione fra peso complessivo delle feci e quantità di bilinogeno, e di questo è opportuno tener calcolo nella valutazione dei risultati ottenuti.

Ora, di dove proviene la bilirubina versata in condizioni normali nell'intestino? Dobbiamo supporre che l'emoglobina che si separa nel quotidiano processo di disintegrazione dei globuli rossi fornisca essa sola il materiale per la costruzione della bilirubina?

Si è sempre, si può dire, considerato come dogma assoluto che la bilirubina derivasse puramente e semplicemente dall'emoglobina. In base quindi al rapporto: pigmento ematico-bilirubina-stercobilinogeno, fu praticato il calcolo della quantità di sangue che in condizioni fisiologiche va giornalmente di-

strutta (Brugsch e Retzlaff, Tiegerstedt, Paton e Zinowsky, ecc.) e in base all'eliminazione del bilinogeno venne stabilita la misura del ricambio emoglobinico. Le variazioni osservate nell'eliminazione del bilinogeno col variare della dieta si supponevano legate a modificazioni nei processi fermentativi di natura batterica indotte dalla quantità e qualità degli alimenti (Riva, Zoja) e la maggiore o minore entità, della secrezione biliare in rapporto all'assunzione di cibi, uno stimolo diretto degli alimenti sulla funzione biligenetica del fegato senza pregiudizio alcuno sull'origine della bilirubina.

A tale concezione assoluta non sono mancati gli attacchi ed è particolarmente la scuola Americana per opera sopratutto di Whipple ed Hooper che muove vivaci critiche a questa dottrina. È interessante seguire le conclusioni di questi AA. non certo per amore di novità, chè queste ingombrano fin troppo il terreno, ma perchè rappresentano un tentativo di gettare luce nuova su un argomento che certo non è esaurito colle ricerche passate.

Alla stregua delle nozioni fin qui acquisite si notano infatti in questo campo ancora parecchi punti oscuri, che forse solo sarà possibile chiarire, tentando nuove vie e abbandonando quel criterio rigido, assoluto che ha guidato finora le ricerche. D'altra parte Whipple stesso (da un lavoro del quale riassumiamo queste conclusioni) dà alle ipotesi un valore puramente come indirizzo alle ricerche future.

Gli AA. adunque dalle loro esperienze sono tratti a combattere l'idea che la scissione dell'emoglobina sia espressa quantitativamente sotto forma di un materiale inerte come la bilirubina. Essi ritengono più rispondente ai fini dell'economia dell'organismo che l'emoglobina che si libera dalle emazie venga di nuovo utilizzata particolarmente nella costruzione di nuovi globuli rossi. D'altra parte già Wilbur e Addis pur seguendo il concetto della teoria enteroepatica avevano supposto che coll'assorbimento della stercobilina attraverso l'intestino il complesso pirrolico di questo pigmento potesse essere separato e ricostrutto in emoglobina. (Un concetto eguale esprime Adler il quale pensa che l'urobilina possa nel fegato dissociarsi nei suoi elementi costitutivi, fornendo al midollo osseo materiale per la sintesi della molecola emoglobinica: l'urobilina infatti contiene l'*emopirrolo,* uno dei componenti più importanti dell'emoglobina).

Altri autori ancora suppongono che le sostanze che provengono dalla scissione dell'emoglobina: ferro e pigmenti varî, dei quali parecchi serbano i quattro gruppi pirrolici dell'emoglobina (ematina, porfirina, bilirubina, bilinogeno) possano a loro volta dar luogo per sintesi a nuove molecole d'emoglobina.

Convalidando coll'esperimento le loro ipotesi Whipple e Hooper hanno dimostrato in una serie di lavori come non esista un rapporto quantitativo fra emoglobina introdotta in circolo e bilirubina e d'altra parte a dimostrare la utilizzazione dell'Hb disciolta da parte dell'organismo gli AA. affermano che iniezioni endovenose di Hb o la distruzione di globuli rossi nell'organismo giovano a riparare una semplice anemia, con la conseguente formazione di nuova emoglobina.

Non negano essi che un diretto passaggio dall'emoglobina in pigmento biliare sia possibile ma questo avviene in particolari condizioni morbose all'infuori dei comuni meccanismi che presiedono al metabolismo di questi pigmenti. Così in determinate malattie in cui si ha distruzione di globuli rossi, come nell'emoglobinuria parossistica, nella malaria, in certe anemie tossiche, avviene una trasformazione di gran parte dell'emoglobina in pigmento biliare indipendentemente però dall'attività della cellula epatica che normalmente presiede a questi processi, ma per opera di altri elementi dell'organismo.

Ma all'infuori di questi casi, vale a dire fisiologicamente, questa trasformazione non si opera e non è pertanto possibile dedurre dalla quantità di bilirubina secreta l'entità della distruzione globulare.

Varii ordini di fatti proverebbero questo asserto: l'eliminazione di pigmento nei cani può essere aumentata da un cambio nel regime dietetico (così ad es. nel cane con fistola biliare un improvviso passaggio dalla dieta carnea alla dieta idrocarbonata può aumentare la eliminazione del pigmento biliare di più del 50 %).

La secrezione biliare continua durante i periodi di digiuno nel mentre che l'emoglobina non solo si forma in quantità da sopperire ai bisogni quotidiani del ricambio emoglobinico ma la formazione di nuova emoglobina è in grado di sostenere un processo di riparazione in corso di una lieve anemia.

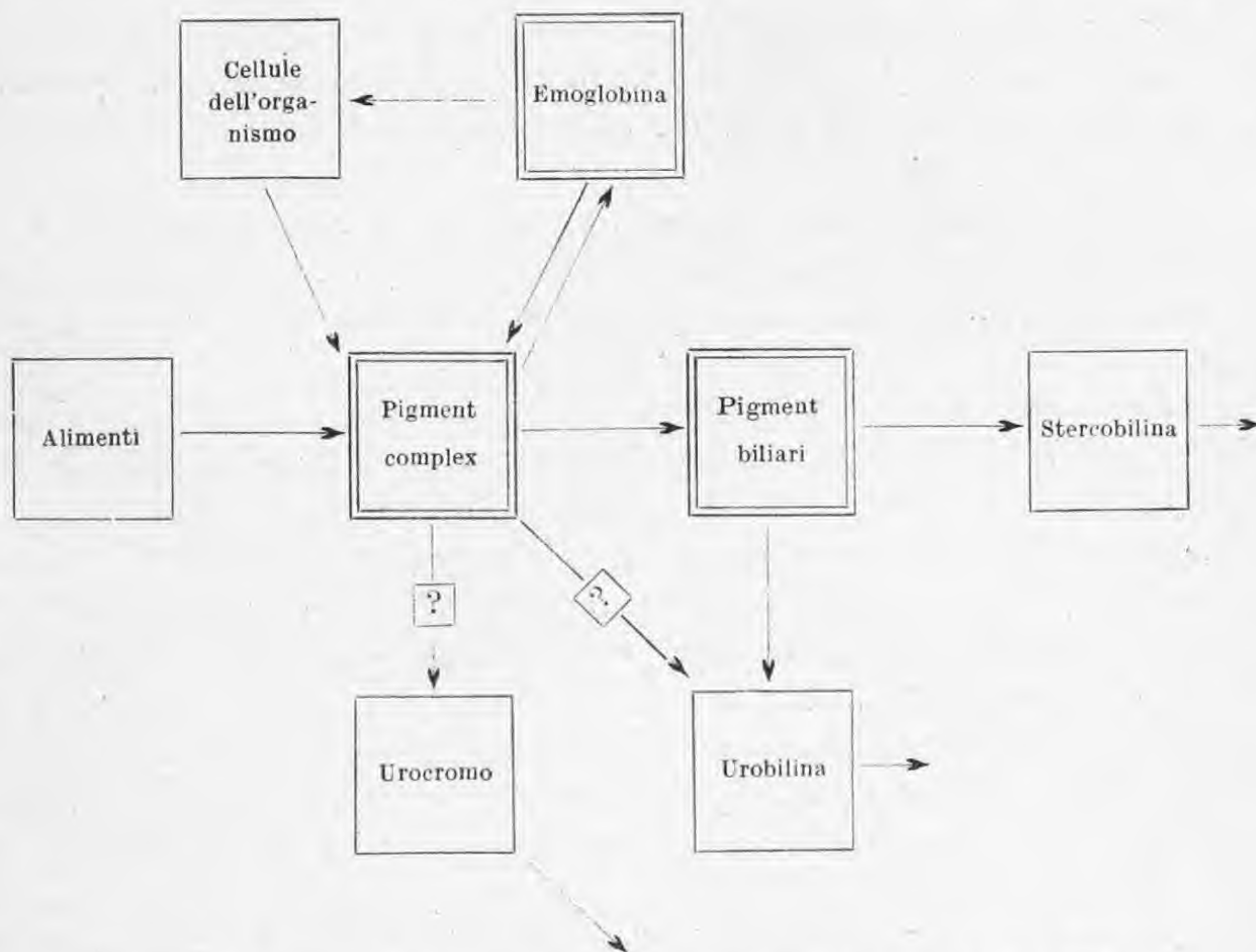
L'emoglobina e la bilirubina, ne concludono gli AA., traggono normalmente il loro materiale di costruzione dagli alimenti e dal ricambio cellulare: l'emoglobina distrutta va poi in gran parte rielaborata a beneficio dell'organismo.

Questo passaggio di materiale, questo scambio, secondo gli AA., non si compirebbe direttamente, ma (e qui entriamo in un campo puramente teorico) attraverso un cosidetto «complesso pigmentato» — «*pigment complex*» — (v. schema annesso) sotto il quale nome gli AA. vorrebbero indicare un gruppo di sostanze che sono parti essenziali dei pigmenti maturi dell'organismo, di cui il nucleo pirrolico che sappiamo costituire la base molecolare del gruppo emoglobina-bilirubina-bilinogeno, sarebbe uno degli elementi principali.

Il «pigment complex» rappresenterebbe uno stadio intermedio nello sviluppo del pigmento maturo e in certo qual modo funzionerebbe come una base di rifornimento che sopperisce ai differenti bisogni in pigmento dell'organismo. Infatti in un cane con fistola biliare alimentato con pigmenti biliari freschi o sangue fresco o cotto o comunque prodotti della digestione ottenuti dal sangue, non aumenta necessariamente il pigmento biliare.

A questo «pigment complex» si riattaccano probabilmente altri pigmenti ed in particolare l'urobilina e l'urocromo.

Gli AA. negano come d'altra parte altre moderne concezioni, che la urobilina derivi dalla stercobilina. L'osservazione protratta per due anni e più in cani con fistola biliare non avrebbe dimostrato variazione alcuna nel ricambio pigmentario. L'urobilina è adunque anch'essa un prodotto attivo del ricambio pigmentato. Si formerebbe nel fegato come gli altri pigmenti e in particolari condizioni anche nei tessuti.

Un altro prodotto finora assai poco considerato e che merita maggior studio è l'urocromo il quale è forse un possibile prodotto finale del ricambio degli elementi pigmentati. La produzione del pigmento dipende adunque dalla costruttiva attività delle cellule: è una funzione dinamica che interessa la formazione dei varii pigmenti, tanto dell'Hb e del pigmento biliare come dell'urobilina e dell'urocromo. A seconda delle richieste dell'organismo si ha produzione di Hb. o pigmento biliare oppure i prodotti del ricambio pigmentato vengono scaricati come urobilina o urocromo, o pigmenti affini. Quindi anche la secrezione del pigmento biliare è in dipendenza della funzionale attività

Concezione del metabolismo dei pigmenti dell'organismo. (Schema tolto da Whipple).

del fegato e non rappresenta un semplice meccanismo di passiva eliminazione in rapporto alla distruzione d'emoglobina.

Queste le conclusioni degli autori americani.

Ne abbiamo tratteggiata anche la parte puramente teorica perchè i concetti svolti da questi AA. rispondono nelle linee fondamentali a quella tendenza che si va delineando oggidì presso qualche scuola di voler considerare i diversi pigmenti dell'organismo più che prodotti di trasformazione uno dell'altro, dei derivati da un centro unico di produzione.

Il materiale di costruzione sarebbe quindi unico per i varii pigmenti, la produzione dei quali varierebbe in rapporto alle diverse condizioni fisiologiche o patologiche dell'organismo. Il «pigment complex» degli AA. americani in fondo rappresenterebbe il meccanismo unico del ricambio pigmentato a sede nel fegato: questa funzione nella concezione della scuola di Aschoff assume

in misura più vasta l'apparato reticolo-endoteliale diffuso per tutto l'organismo.

Non ci soffermiamo a discutere queste nuove vedute; esorbita dal compito nostro.

Ad ogni modo ogni nuova corrente di idee merita di essere considerata: ogni filo che possa guidare alla scoperta del vero deve essere seguìto senza preconcetto di teorie passate, ma in questo campo finora, bisogna convenirne, le ipotesi, le teorie, e talvolta purtroppo le fantasticherie superano di gran lunga la realtà dei fatti.

Ritornando ora ai risultati delle nostre ricerche, esse solo ci permettono di concludere che l'eliminazione dello stercobilinogeno e quindi la secrezione biliare (valutata in rapporto ad esso) è, in condizioni fisiologiche, influenzata dall'alimentazione ed è perciò legata, come le altre secrezioni intestinali ai momenti della digestione.

Sotto tale aspetto più che un passivo processo di eliminazione, va considerata come l'espressione di un'attiva funzione cellulare.

Tali conclusioni lasciano impregiudicata la questione dell'origine della bilirubina.

Ad ogni modo anche le nuove concezioni non intaccano minimamente il valore che in particolari casi patologici acquista lo studio del ricambio emoglobinico e rimane pur sempre merito grande della Scuola di Parma (Riva e Zoja) l'aver applicato all'indagine clinica tale metodo di ricerca, con risultati per lo studio di speciali malattie veramente preziosi, come ne fanno fede i lavori di una schiera illustre di clinici e sperimentatori italiani (Murri, De Renzi, Mya, Grocco, Reale, ecc.).

La ricerca del bilinogeno costituisce quindi sempre un dato di grande valore diagnostico e Whipple stesso conclude « che quando un semplice ed accurato metodo quantitativo sarà a nostra disposizione il lavoro su questi problemi sarà grandemente facilitato ».

Volendo ora dai nostri risultati trarre una media che possa servire di base pei raffronti in casi patologici, notiamo quanto sia difficile fissare un valore medio nell'eliminazione normale del bilinogeno. Brulé e Garban affermano a questo proposito che « un dosaggio unico non ha alcun valore e se si vuole studiare seriamente l'escrezione della stercobilina è necessario ripetere il dosaggio quotidiano almeno per una diecina di giorni e stabilire quindi una media ».

Non è nostro scopo tale studio metodico: volendo applicare il metodo descritto all'indagine clinica era necessario per la valutazione dei dati che si ottengono in casi morbosi, stabilire una media scegliendo qua e là fra individui normali, in modo che in essa si riflettessero tutte le possibili variazioni individuali e giornaliere.

Ora facendo la media delle cifre da noi trovate si ha un valore di diluizione di 1 : 650-1 : 700 come limite della fluorescenza corrispondente alla stercobilina di 1/100 delle feci totali; tale valore noi consideriamo appunto come normale. Senza voler passare in rassegna i singoli dati ottenuti dai varii

autori, notiamo come al confronto con questi le cifre nostre siano considerevolmente superiori.

Gastaldi, ad es., in questa stessa Clinica esperimentando con un metodo di estrazione fondato sullo stesso principio ma a freddo ottenne una media di 1 : 350 senza mai sorpassare valori singoli di 1 : 500; valori press'a poco uguali stabiliscono Eppinger e Charnas: cifre ancora inferiori ebbe Zoja.

D'altra parte come già accennammo in casi normali e patologici abbiamo comparativamente usato sulle stesse feci il metodo nostro e il metodo indicato da Gastaldi. Le differenze che si ottengono nei singoli casi ci spiegano la media notevolmente più elevata. Per citare un esempio scelto fra i varii, nel 2° dosaggio del n. 7 col metodo da noi usato si ottiene una diluizione di 1 : 1012 con quello Gastaldi un valore di 1 : 500.

In generale valori superiori del doppio; il che prova la superiorità di tale metodo d'estrazione.

II) Malattie in cui esiste aumento nella produzione dello stercobilinogeno.

a) *Anemia perniciosa progressiva.*

AMMALATI	Feci nelle 24 ore gr.	Limiti di fluorescenza della stercobilina di:		Osservazioni
		1 gr. feci	1/100 feci totale	
12. S. A.	635	1: 250	1: 1587	
13. M. R.:				
a)	620	1: 250	1: 1550	
b)	125	1: 700	1: 875	
c)	110	1: 250	1: 275	
14. B. P.:				
a)	?	1: 175	—	
b)	—	1: 125	—	Feci di una sola scarica.
c)	110	1: 83,3	1: 92	Feci diarroiche.
d)	390	1: 62	1: 241	Feci diarroiche, mucose.
15. D. F. E.	580	1: 375	1: 2175	
16. R. M.	245	1: 1500	1: 3675	
17. M. A.	20	1: 2082	1: 416	Feci dure, a blocchetti.
18. M B.	65	1: 1500	1: 975	
19. M. A.	90	1: 750	1: 675	
20. Dr. Tr.	160	1: 250	1: 400	
21. Gr. G.	242	1: 450	1: 1089	
22. B. L.:				
a)	100	1: 250	1: 250	
b)	500	1: 125	1: 625	
23. B. D.	135	1: 600	1: 810	
24. D. M. D.	115	1: 2075	1: 2386	
25. C. G.	385	1: 1662	1: 5398	

Nell'anemia perniciosa progressiva l'iperbilinia è in rapporto, con ogni verosimiglianza, all'aumentata distruzione globulare che, sia pure come fat tore secondario all'alterazione sistematica degli organi ematopoietici, è in gioco in questa malattia. Whipple ed Hooper anche a questa concezione, che si può dire sinora ha dominato incontrastata, muovono aspre critiche.

Fondamentalmente essi sostengono che i globuli rossi che si trovano in circolo nell'a. p. p. hanno una resistenza uguale e anche maggiore dei normali e dai loro calcoli deducono che se nell'a. p. p. l'iperbilinia fosse indice della distruzione globulare questa dovrebbe giornalmente interessare il 30-40 % della massa sanguigna totale.

Questi AA. ritengono invece che in questa malattia accanto all'alterata funzione midollare vi sia un disturbo grave nel ricambio pigmentato che si traduce con una sovraproduzione di pigmento, di cui sarebbe segno l'alto indice emoglobinico, l'aumento della bilina fecale e urinaria, il deposito intenso di prodotti del ricambio pigmentato in tutti gli organi.

Comunque l'iperbilinia quando esiste è un prezioso segno diagnostico di questa malattia.

Osservando i risultati da noi ottenuti appare tosto come esistano notevoli variazioni nella produzione e nella eliminazione dello stercobilinogeno.

Tali variazioni nel ricambio emoglobinico, già da tempo notate in questa malattia, non appaiono sempre in rapporto alle fasi di maggiore o minóre gravità che attraversa la malattia e non è possibile quindi da questo dato trarre un criterio prognostico nel senso voluto da alcuni autori (Ceconi, Zoja) che ritengono che la comparsa di ipobilinia nel decorso dell'a. p. p. stia a rappresentare senz'altro un periodo aplastico che sempre ha un significato grave.

Che questo possa talvolta verificarsi e che particolarmente sia manifesto un tal comportamento nelle anemie le quali decorrono come aplastiche è fatto generalmente ammesso e da molti sperimentatori (Lepehne, Hétenyi, ecc.) confermato, ma che la ipobilina esprima in modo assoluto mancanza o torpore profondo della reazione midollare, questo non risponde ai reperti nostri, poichè in casi di a. p. p. gravissima clinicamente e anche anatomo-patologicamente vicine alle aplastiche, abbiamo riscontrato iperbilinia.

Che d'altronde l'ipobilinia non sia un criterio che possa sempre essere assunto a giudizio di pigra o scarsa reazione midollare, lo dimostra anche il fatto che in fasi che si possono giudicare affatto iniziali della malattia, e in fasi di remissione, quando per l'attenuarsi della causa tossica che agisce sul midollo questo reagisce in misura minima, se si può avere talvolta diminuzione o reperto normale di bilinogeno, più spesso questo è aumentato ed in tali casi, come nei casi conclamati di malattia, il criterio dell'iperbilinia conserva tutto il suo valore di prezioso elemento diagnostico.

Bilinia come espressione del ricambio emoglobinico e reazione midollare megaloblastica sono due elementi della malattia, se pure legati alla stessa causa morbosa, indipendenti uno dall'altro (Erlich, Micheli, ecc.). Non si può pertanto porre un preciso rapporto (punto sul quale da tempo Micheli richiamò l'attenzione) fra le variazioni del sangue periferico (desunte dalla misura

del ricambio emoglobinico) e la reazione midollare megaloblastica, che sta alla base del processo morboso. Quest'ultima decorre indipendente, solo in rapporto diretto all'intensità dell'azione tossica primitiva e non è affatto legata ad uno stimolo eritrogenerativo vario in dipendenza della diversa intensità della distruzione globulare. Si comprende quindi come ci sia una certa indipendenza fra distruzione globulare (e di conseguenza variazioni nella formazione della bilina) e gravità maggiore o minore della malattia.

Gli AA. americani nella loro nuova concezione sull'a. p. p. tendono ad accentuare tale concetto, considerando in un quadro assolutamente a sè (sia pure in dipendenza della stessa causa morbosa fondamentale) le variazioni di quegli elementi pigmentati che appunto dànno la misura del ricambio emoglobinico.

Nel determinare variazioni nella produzione dello stercobilinogeno, oltre cause intime legate alla natura stessa del processo morboso, un altro fattore è spesso in gioco nell'a. p. p. Sono infatti frequenti in questa malattia turbe dell'apparato gastro-enterico che si traducono più spesso con diarrea, sia essa puramente gastrogena in rapporto ad anacloridria primitiva, sia legata, e forse è il caso più frequente, a gastro-enteriti croniche che successivamente nell'evoluzione del processo infiammatorio portano ad atrofia della mucosa di tutto il tubo gastro-enterico (Micheli). Ad ogni modo conseguenza della diarrea è un rapido passaggio della bile attraverso l'intestino con conseguente scarsa formazione di bilinogeno.

In generale però, per conchiudere, anche attraverso possibili variazioni, l'iperbilinia costituisce un sintomo frequente dell'a. p. p. tanto che ad esso va attribuito il valore di elemento diagnostico fondamentale.

b) *Itteri emolitici.*

1) *Ittero emolitico primitivo costituzionale familiare.*

AMMALATI	Feci nelle 24 ore gr.	Limiti di fluorescenza della stercobilina di:	
		1 gr. feci	1/100 feci totale
26. P. M.	115	1: 1500	1: 1725
27. D. B. G.	222	1: 750	1: 1665
28 G. G.	120	1: 750	1: 900
29. G. R.	150	1: 1500	1: 2250
30. C. Fr.	150	1: 1662	1: 2493
31. C. V.	225	1: 750	1: 1687
32. B. Pl.	190	1: 6250	1: 12,075

Rientrano in questa categoria itteri emolitici primitivi costituzionali che comprendono oltre che le forme chiaramente familiari anche la maggior parte degli itteri cosidetti acquisiti primitivi (criptogenetici), forme apparentemente sporadiche.

La gradazione di queste forme è variabilissima e va dalle lievi forme di iperbilinemia che si manifestano con lieve tinta subitterica ma non cagionano disturbi di sorta, alle gravi forme anemizzanti con milza ingrandita, ecc., ecc. Queste variazioni sono in rapporto alla gravità del processo emolizzante che sta alla base della malattia.

L'entità più o meno forte della distruzione globulare si traduce in un maggiore o minore aumento della bilina fecale: su questo rapporto nessun dubbio pare possibile e tutti gli autori sono d'accordo su questo punto. Perciò nella diagnosi di ittero emolitico il reperto dell'iperbilinia fecale rappresenta un elemento diagnostico costante e perciò essenziale.

2) *Itteri e anemie emolitiche secondarie.*

MALATTIA	Feci nelle 24 ore gr.	Limiti di fluorescenza della stercobilina di:	
		1 gr. feci	1/100 feci totale
33. Malaria	94	1: 1500	1: 1410
34. Splenomegalia malarica	221	1: 500	1: 1105
35. Epatomegalia da lue:			
a)	230	1: 750	1: 1725
b)	270	1: 500	1: 1350
36. Cirrosi luetica con splenomegalia:			
a)	125	1: 650	1: 812
b)	130	1: 600	1; 780
37. Splenomegalia malarica	330	1: 2600	1: 8580
38. Leucemia linfatica	55	1: 2082	1: 1145
38. Morbo di Addison	270	1: 750	1: 2025
40. Emoglobinuria parossistica	115	1: 1500	1: 1725

Sono compresi in questa categoria itteri legati a varii processi morbosi, nei quali però come nei primitivi, è in gioco un'abnorme distruzione di globuli rossi, causata dall'agente morbigeno fondamentale sia direttamente che indirettamente, per una azione emolitica che spesso ha il suo punto di partenza dalla milza. Che puramente emolitica sia in tali casi la natura dell'ittero lo provano, oltre l'aumento della bilina fecale, gli altri segni che contraddistinguono gli itteri emolitici (urobilinuria, presenza nel siero di sangue di bilirubina a reazione indiretta, ecc.).

Vanno compresi in questa categoria taluni casi di anemie secondarie in cui pure si ha distruzione globulare, la quale però ripete un diverso meccanismo nei diversi casi ed è perciò di grado e di durata molto variabili. Tali variazioni naturalmente si riflettono nella formazione e nell'eliminazione dello stercobilinogeno.

III) Malattie in cui esiste per solito diminuzione nella formazione del bilinogeno.

Una diminuzione nella formazione del bilinogeno può essere in dipendenza di due cause:

1) la bile pur essendo formata in quantità normale arriva in minor copia nell'intestino o perchè esiste un ostacolo meccanico al deflusso, o perchè per una lesione delle cellule epatiche una certa quantità di bile si diffonde in circolo (*itteri da assorbimento*);

2) la bile fluisce nella quantità solita nell'intestino ma è meno ricca di bilirubina per un rallentamento nel ricambio emoglobinico legato a insufficiente formazione di emoglobina e globuli rossi (*anemie secondarie*).

Due quindi sotto questo aspetto sono le categorie da considerare:

a) *Itteri da assorbimento.*

MALATTIA	Feci nelle 24 ore gr.	Limiti di fluorescenza della stercobilina di:		Osservazioni
		1 gr. feci	1/100 feci totale	
41. Carcinoma del coledoco	100	0	0	
42. Carcinoma delle grosse vie biliari .	111	0	0	
43. Lieve ittero catarrale	450	1: 250	1: 1125	
44. Ittero catarrale	150	1: 250	1: 375	
45. Calcolosi biliare	145	1: 125	1: 182	
46. Ittero catarrale	315	1: 83	1: 262	
47. Ittero catarrale	165	1: 250	1: 412	
48. Ittero catarrale:				
a)	230	1: 300	1: 690	All'inizio.
b)	180	1: 50	1: 90	In fase avanzata.
c)	204	1: 300	1: 690	In fase regressiva
49. Calcolo incuneato del coledoco:				
a)	150	1: 50	1: 75	
b)	540	1: 125	1: 675	
c)	347	1: 125	1: 437	
50. Ittero catarrale	145	1: 500	1: 725	
51. Ittero catarrale:				
a)	170	1: 100	1: 170	
b)	210	1: 250	1: 525	
52. Lieve ittero catarrale	125	1: 630	1: 780	
53. Ittero catarrale	120	1: 375	1: 450	
54. Ittero cronico da calcolosi biliare:				
a)	225	1: 200	1: 450	
b)	290	1: 220	1: 630	
55. Insufficienza cardiaca con ittero .	50	1: 300	1: 150	
56. Neoplasma papilla Vater	175	1: 83	1: 145	
57. Ittero da epatite	160	1: 500	1: 800	

In questi casi il tasso di bilina fecale va naturalmente diminuendo e tanto più quanto più forte è l'ostacolo al deflusso della bile, quanto maggiore è l'assorbimento della bile in circolo. Questo fatto è naturalmente più evidente

quando esista un ostacolo meccanico all'uscita della bile, rappresentato da calcoli, da tumori, che comprimano o ostruiscano le vie biliari; è meno netto invece per processi infiammatori che interessino le fini vie biliari intraepatiche o il parenchima stesso, poichè in tal caso più che un ostacolo al deflusso della bile, si producono lesioni del parenchima che facilitano l'assorbimento in circolo della bile.

Col decadere del processo morboso o quando questo è di minor entità, naturalmente il valore del bilinogeno va avviandosi verso la norma non solo, ma talvolta quando l'ittero è in fase urobilinurica (questo particolarmente si osserva in certe epatiti: cirrosi) si può avere un aumento della bilina fecale senza che per altro questo sia sempre in rapporto ad una aumentata distruzione globulare. In tali casi la diagnosi va integrata con altri dati (reazione diretta o indiretta della bilirubina nel siero) e talvolta non ostante i varii sussidi clinici le difficoltà diagnostiche non sono indifferenti.

b) *Anemie secondarie.*

MALATTIA	Feci nelle 24 ore gr.	Limite di fluorescenza della stercobilina di:	
		1 gr. feci	1/100 feci totale
58. Anemia secondaria	100	1: 250	1: 250
59. Anemia secondaria	70	1: 250	1: 175
50. Anemia da neoplasma	120	1: 125	1: 150

Il ricambio emoglobinico è in questi casi costantemente diminuito e si traduce naturalmente con una diminuzione nella formazione del bilinogeno. Costituisce questo un criterio importante in tali casi per la diagnosi differenziale con le forme di anemia perniciosa progressiva.

***

Riassumendo adunque: il metodo di ricerca del bilinogeno da noi proposto e che si basa sul principio dell'impiego del solvente (alcool etilico) a caldo, permette un'estrazione del pigmento notevolmente superiore, quasi del doppio, a quella che si ottiene coi comuni metodi clinici in uso.

Applicando tale metodo di dosaggio del bilinogeno in casi normali e patologici abbiamo riscontrato:

a) che *in casi normali* la diluizione a cui arriva la fluorescenza, corrispondente al bilinogeno contenuto nella centesima parte delle feci si può calcolare attorno a 1 : 650-700. I valori ottenuti nei singoli casi presentano variazioni assai ampie e si può in generale stabilire un rapporto fra quantità di feci e concentrazione del bilinogeno il che, con tutta probabilità è da collegarsi collo stimolo vario che la qualità e quantità degli alimenti esercitano sulla funzione biligenetica e sulla secrezione biliare;

b) per quanto riguarda invece *i casi patologici:*

1) *nell'a. p. p.* è reperto quasi costante l'iperbilinia: ad ogni modo le variazioni nella eliminazione del bilinogeno, risultano indipendenti dall'entità e gravità del processo morboso fondamentale (reazione megaloblastica del midollo);

2) *nell'ittero emolitico*, l'iperbilinia è reperto costante: naturalmente varia in proporzioni più o meno ampie a seconda della entità del processo distruttivo globulare;

3) *negli itteri da assorbimento*, la quantità del bilinogeno varia in rapporto al grado di occlusione delle vie biliari o all'estensione e all'intensità del processo di epatite che determina il passaggio di bile in circolo: la quantità di bilinogeno oscilla quindi entro limiti assai varii: in fasi urobilinuriche di epatiti, si può avere anche aumento della bilina fecale, senza che questo sempre dipenda da aumentata distruzione globulare;

4) *nelle anemie secondarie* si ha per solito valori minori del normale.

Nel chiudere il lavoro, col prof. Micheli, direttore della Clinica, ringraziamo vivamente il prof. Satta che particolarmente nella parte tecnica del lavoro ci fu di guida preziosa.

BIBLIOGRAFIA.

1. Adler. Klinische med. Woch., n. 51, 1922.
2. Brugsch. Spezielle Pathol. u. Ther. inn. Krankheiten, B. VI, 1922.
3. Brulé. Presse médicale, n. 71, 1919. — *Recherches récentes sur les ictères.* Masson et C., Paris 1920.
4. Brulé e Garban. Presse médicale, n. 04, 1920. — C. R. de la Soc. de Biol., n. 11, marzo 1920.
5. Bucci. Folia medica, n. 3, 1923.
6. Ceconi. Minerva medica, n. 13-14, 1922.
7. Eppinger e Charnas. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 78.
8. Gasbarrini. Folia medica, n. 24, 25, 26, 28, 29, 1917.
9. Gastaldi. Riforma medica, anno XXX, n. 33, 1914.
10. Micheli. Relaz. al XXI Congr. Med. Interna, Torino, 1911.
11. Paillard e Goiffon. Journ. méd. Français, n. 2, 1922 (v. Riassunto in «Riforma medica», n. 34, 1922).
12. Zoja. Giorn. del Med. Pratico, n. 4, 1919, e n. 1, 1921. — Le itterizie. Relaz. XXVIII Congresso Med. Int. Firenze, ottobre 1922.
13. Whipple. Arch. of intern. Medic., vol. 29, n. 6, 1922.

Manoscritto inviato nel maggio 1923.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

La prova di Hay e la sua interpretazione clinica.

Prof. GIUSEPPE SABATINI, aiuto, e dott. ENRICO BRUNI, assistente volontario (1).

Considerando il fegato come un semplice eliminatore di prodotti (pigmenti e sali biliari) preformati nel sangue, alcuni autori moderni hanno descritto casi di itteri dissociati, cioè itteri con ritenzione nel sangue, e conseguente presenza nelle orine, soltanto di *pigmenti* oppure di *sali biliari*. Le osservazioni di itteri dissociati sono state fatte appunto ricercando nelle orine questi due componenti normali della bile e notando i casi nei quali uno solo di essi era presente. Se non che mentre per i pigmenti abbiamo reazioni sicure e sensibili, non si può dire altrettanto per la ricerca degli acidi biliari.

La reazione che, per lo studio degli itteri dissociati ha quasi esclusivamente servito a Brulé ed ai suoi collaboratori, è stata la reazione di Hay, della cui univocità e specificità abbondano le prove negative.

Ora, se veramente questa reazione è inesatta ed infida, quale valore hanno più le deduzioni cliniche, da essa fatte scaturire, e come resta scosso il concetto di itteri dissociati, per i quali essa fu il fondamento dei lavori (e basta averli letti per vedere come sia stato pressochè il solo) che portarono alla descrizione di tali itteri?

L'importanza della domanda e del dubbio è troppo evidente, perchè debba essere illustrata; onde ci siamo indotti a riprendere lo studio di questa reazione al fine di assodarne la precisione e stabilire l'attendibilità clinica dei suoi risultati.

La reazione di Hay, conosciuta per un lungo periodo di tempo in Francia ed in Italia (vedi per es.: Reale. *Manuale di Chimica clinica,* IV ed., pag. 248) sotto il nome erroneo di reazione di Haycraft, è stata lasciata in abbandono fino a quest'ultimo decennio, quando, per opera quasi esclusiva di autori francesi, e principalmente di Lemierre, Abrami, Brulé, Lyon-Caen, ecc., essa è stata molto rivalorizzata.

Nel 1882 Hay, dell'Università di Aberdeen, studiando la tensione superficiale delle urine itteriche, notò che se si spolverano i fiori di zolfo sull'orina contenuta in un bicchiere, essi restano alla superficie del liquido quando la orina non contiene bile, ed invece cadono al fondo quando sono presenti acidi o sali biliari i quali hanno la proprietà di diminuire la tensione superficiale dei liquidi.

(1) Di questo lavoro spettano al SABATINI l'impostazione e l'esposizione, al BRUNI l'esecuzione delle ricerche.

In ciò appunto consiste la reazione che Hay pubblicò in una nota aggiunta alla Fisiologia del Landois (Landois and Stirling, *Text book of Humain Physiology*, pag. 268, § 177, anno 1886).

Successivamente Frenkel e Cluzet ammisero la specificità di questa reazione e misurarono in dine le modificazioni della tensione superficiale determinata dai sali biliari.

Quasi contemporaneamente Chauffard e Gouraud si occuparono della interpretazione clinica della reazione e di alcune sue cause di errore, e si dimostrarono convinti della sua utilità per lo studio delle orine itteriche.

Lyon-Caen in una monografia sulla tensione superficiale, applicata alla differenziazione delle colurie, si occupò largamente anche della prova di Hay, giungendo alla conclusione che la tensione superficiale nelle orine è influenzata da sostanze «a potere delivellante», come: cloruro di sodio, alcool, cloroformio, cloralio, sangue, emoglobina, pigmenti biliari e peptoni.

Egli crede però che se in una orina umana si nota abbassamento di tensione superficiale al di sotto del 900 ‰ (nel cane il valore è 950 ‰), si può affermare, in assenza dei composti chimici or ora ricordati, o di ematuria, emoglobinuria e peptonuria, che si tratti di presenza di sali biliari; ma riconosce che non è possibile dire a quale sostanza fissa sia dovuto il fatto che l'urina normale non abbia mai la tensione superficiale dell'acqua.

Gilbert e Lereboullet, Meillère e Letienne e Picot (quest'ultimo nei polmonitici) cercarono di usare la reazione di Hay per le ricerche cliniche, pur non essendo partigiani della sua specificità, avendo notato che la reazione era negativa in casi non dubbi di coluria salina e positiva in bambini non itterici.

Nel 1913 Meillère riprese lo studio della quistione della natura e del valore della prova di Hay, e concluse per la sua incostanza e per la necessità di sostituire il procedimento dei fiori di zolfo con quello del contagocce, ed ammise che la tensione superficiale può essere modificata più o meno da tutti i componenti urinarii.

Dopo questi lavori troviamo Brulé ed i suoi collaboratori, i quali accettano, decisamente, la reazione di Hay e, basandosi quasi esclusivamente sui suoi risultati, arrivano alle ben note conclusioni circa l'esistenza di itteri dissociati.

Brulé e Garban hanno anche fatto una serie di ricerche per dimostrare la vera specificità della reazione. Essi negano che gli ioduri possano abbassare la tensione superficiale delle orine, anche dopo energiche cure iodiche. Questi due autori hanno ricercato i peptoni e gli acidi biliari nei polmonitici ed hanno raramente potuto dimostrare la presenza dei primi, ma hanno trovato, invece, costantemente, i sali biliari (?!). Hanno concluso essere la reazione di Hay positiva nelle orine dei polmonitici, non per effetto dei peptoni in esse presenti, secondo l'interpretazione di Lyon-Caen, ma per coluria salina.

Essi sostengono che nè il cloroformio nè il cloralio, aggiunti artificialmente alle urine, hanno la proprietà di diminuirne la tensione superficiale. Se dopo la somministrazione di questi medicamenti si ha una reazione positiva, ciò dipende dal fatto che essi ledono il fegato e determinano eliminazione di

sali biliari. Analogamente, la reazione di Hay positiva nei reumatizzati, che prendono salicilato di sodio in alte dosi, sarebbe dovuta al fatto che il reumatismo articolare acuto lede la cellula epatica, mentre il solo passaggio del salicilato nelle urine potrebbe non accompagnarsi alla caduta dei fiori di zolfo.

Ad alcune sostanze della classe dei balsamici (copaive, trementina, sandalo, ecc.) Brulé e Langoiser hanno confermato il potere delivellante; ma essi dicono che in tali casi, oltre il dato anamnestico della somministrazione del medicamento, si produce una caduta di fiori di zolfo così rapida, da mettere di per sè stessa in guardia il ricercatore.

Brulé non può esimersi però, dal concludere che la reazione di Hay non è assolutamente specifica ed esente da critiche.

Questa affermazione provoca viva meraviglia quando si vede poi che lo stesso Brulé si fonda quasi esclusivamente sulla reazione di Hay per dimostrare gli itteri dissociati.

M. Sakka ha dedicato alla reazione di Hay un lavoro sperimentale e clinico, concludendo che detta reazione è un mezzo semplicissimo per riconoscere la presenza di bile nelle urine e in alcuni liquidi organici e per svelare lievissime colurie, avendo una sensibilità superiore alla stessa prova di Pettenkofer (ciò è in parte confermato anche dalle nostre ricerche). Egli però dice che per interpetrarla bisogna innanzi tutto escludere la presenza nel liquido in esame, delle numerose sostanze a potere delivellante (cloroformio, alcool, etere, acido acetico); poi bisogna usare urine fresche e filtrate, ed infine considerare il precipitato che si ottiene nei primi cinque minuti; solo facendo così la prova di Hay può essere applicata alla clinica.

Il Sakka aggiunge che disgraziatamente le ricerche cliniche non concordano con le prove di laboratorio, e forniscono risultati difficili ad interpretarsi. La reazione di Hay, positiva sempre in ogni ittero da ritenzione, dà, nelle altre forme di ittero, risultati variabili, di giorno in giorno ed anche di ora in ora.

Questi sono i risultati delle ricerche eseguite finora sulla prova di Hay da autori francesi allo scopo di individualizzarla e precisarla; sonvi naturalmente altri lavori nei quali detta reazione è applicata allo studio di casi clinici senza entrare in merito alla sua specificità, semplicità, ecc.; come pure sonvi autori i quali non hanno direttamente studiata la reazione suddetta, ma semplicemente l'accettano o la rifiutano. Citiamo J. Castaigne, che nel capitolo delle generalità del volume « *Foie et Pancreas* » ammette come dimostrata la reazione di Hay e si serve dei risultati da essa forniti per le teorie recenti sulla patogenesi degli itteri. Invece M. Labbé e Bith dichiarano sospetta per le numerose cause di errore la medesima reazione e negano l'esistenza oggi di un metodo capace di svelare i sali biliari nei liquidi organici.

Nella letteratura tedesca noi troviamo, all'opposto di quella francese, pochi lavori sulla prova di Hay e, in genere, sulla ricerca dei sali biliari nelle urine. Uno dei più completi studi sull'argomento è quello eseguito da H. Müller nella Clinica di Eichhorst. Egli ha ricercato se la prova di Hay possa esser data dalle sostanze che si trovano nelle urine normali e patologiche, e se dette sostanze esistono in quantità tali da abbassare notevolmente la tensione

superficiale dell'orina fisiologica. Ha trovato che l'ammoniaca, l'urea, l'acido urico, il cloruro di sodio, i fosfati, lo zucchero, i corpi acetonici, l'albumina, i peptoni, i composti della serie aromatica, gli acidi grassi, i saponi, i corpi purinici, il pus, il sangue ed i bacterî, non sono ma capaci di determinare nelle urine un abbassamento della tensione superficiale. Solamente gli acidi aminici, se presenti in grande quantità, sono capaci di dare la reazione di Hay positiva; ma, in generale, l'eccesso di detti acidi sta ad indicare una malattia epatica, ed allora si accompagna con la presenza nelle orine anche di sali biliari.

Müller ha inoltre ricercato se tra i medicamenti abitualmente usati ve ne fosse qualcuno capace di determinare l'abbassamento della tensione superficiale delle urine, ed ha notato che soltanto i corpi aromatici somministrati ad alte dosi (15-25 gr. di copaive, cubebe, sandalo, cadecolo e corpi salicilici) possono rendere positiva la reazione di Hay, benchè in maniera non permanente. Il Müller ha inoltre escluso che gli altri componenti della bile (bilirubina, urobilina, urobilinogeno, colesterina), abbiano azione delivellante. Egli ha visto infine che il cloruro di sodio ha le particolarità di rinforzare il potere di abbassare la tensione superficiale proprio di alcune sostanze; esso è quindi un delivellante indiretto; però ciò soltanto in dosi, quali generalmente non si trovano nelle urine. In quanto alla temperatura ha notato che l'altezza dello strato di fiori di zolfo caduti in fondo al recipiente, è in proporzione diretta colla temperatura. Da tutte queste osservazioni il Müller conclude che la reazione di Hay è specifica per gli acidi biliari, nella soluzione di 1 : 40,000.

Il Lepehne ha cercato, con i dati forniti dalla tensione superficiale nelle urine, di determinare quantitativamente gli acidi biliari. Il metodo da esso seguito è stato quello delle diluizioni, ma i risultati che ha avuti sono stati soltanto approssimativi e relativi, poichè Beth ha dimostrato che l'abbassamento della tensione superficiale avviene secondo una curva asintotica, la curva di adsorbimento. Ad ogni modo Lepehne non ha trovato mai sali biliari nelle orine degli individui con fegato sano; ma li ha trovati, in piccole quantità, nelle urine di malati di fegato con ittero. Nei malati di fegato senza ittero trovò invece irregolarmente positiva la prova di Hay, che al contrario fu positiva nelle urine di neonati. Alle ricerche quantitative di Lepehne noi potremmo fare delle obbiezioni di indole tecnica, ma ce ne occuperemo in un altro lavoro.

Anche Freymann e Borchardt hanno adoperato per lo studio degli itteri dissociati la reazione di Hay. Freymann, in un recentissimo lavoro sulla attendibilità della reazione di Hay come prova funzionale del fegato, ha usato la seguente tecnica: egli spolvera su di una urina fresca, filtrata, mantenuta a temperatura della stanza e contenuta in bicchiere conico, i fiori di zolfo crudo sublimato (10 volte più sensibile dello zolfo precipitato e depurato); non dà importanza alla caduta immediata dei fiori dovuta a non raggiunto equilibrio; osserva subito e ripete l'osservazione dopo 20 minuti; dalla rapidità di caduta dei fiori e dallo strato di zolfo raccoltosi nel fondo del bicchiere, calcola approssimativamente la quantità dei sali biliari.

Secondo il Simon nelle urine la tensione superficiale bassa (e quindi la reazione di Hay positiva) non dimostra unicamente la presenza di acidi biliari. In quanto all'uso di questa reazione per la determinazione quantitativa, il Simon giunge a conclusioni perfettamente concordi con quelle di Lepehne.

Noi, nello studio della reazione di Hay, ci siamo proposti di risolvere i seguenti quesiti, che, a prescindere da considerazioni teoretiche controverse o assodate, come abbiamo esposto, ci portano direttamente a farci un'idea del valore clinico della reazione, delle sue cause d'errore e quindi della sua usabilità in clinica e dell'attendibilità dei risultati che sono stati finora ottenuti dagli altri autori:

1° Quale influenza abbiano le varie qualità di zolfo nel fenomeno della precipitazione.

2° Quale corrispondenza vi sia tra i risultati ottenuti con la reazione di Hay e con quella di Pettenkofer nelle urine normali e patologiche.

3° Come si comporti la reazione di Hay nelle urine di individui sani, cioè individui che non hanno alcun dato per fare ammettere affezioni epatiche nè altre malattie in atto, che non sono soggetti a speciali diete e che non prendono alcun medicamento.

Nelle nostre ricerche abbiamo eseguito la reazione di Hay secondo la tecnica abitualmente consigliata, lasciando cadere sulla superficie delle urine, contenute in un recipiente conico (con diametro superiore ai 4 cm.), lo zolfo sottilmente suddiviso; ciò che si ottiene facendolo passare attraverso piccoli setacci appositamente costruiti ed avendo la precauzione di non dare ai recipienti delle scosse. Abbiamo osservato il fenomeno che si produce nei primi cinque minuti, servendoci di un fondo nero di contrasto o della luce incidente, e non tenendo conto delle particelle che precipitano subito e di quelle che eventualmente scivolano lungo le pareti del recipiente.

L'urina usata era sempre fresca e filtrata.

Accanto alla reazione di Hay abbiamo poi sempre eseguita la reazione di Pettenkofer, secondo la tecnica modificata da Denigès: 20 cmc. di urina vengono messi ad evaporare a bagno-maria; il residuo dell'evaporazione si riprende con alcool caldo a 95°, poi si filtra; quindi si prende 1 cmc. del filtrato vi si aggiungono alcune gocce di saccarosio o di furfurolo all'1 %; poi piano piano si fa cadere lungo le pareti del tubo di saggio un cmc. di acido solforico diluito alla metà. La reazione è positiva quando si osserva un colore rosso mogano, che si produce per l'azione dell'acido solforico concentrato sul saccarosio o sul furfurolo in presenza del nucleo colico degli acidi biliari.

Non entreremo nei particolari chimici di questa reazione, però dobbiamo notare che anche la reazione di Pettenkofer è stata accusata di mancanza di sensibilità e di specificità.

Circa il difetto di sensibilità, sonvi autori, come Brulé, che arrivano a dire essere necessario per la reazione di Pettenkofer che i sali biliari siano almeno nella concentrazione del 4 %. Quanto alla specificità, trattandosi abitualmente di ricerche in mezzi organici tanto complessi, quali sono il sangue

e l'urina, sembra che molte altre sostanze, che in detti liquidi appunto si trovano, possano dare la reazione di Pettenkofer, falsando perciò completamente i risultati. Infatti più di 60 sostanze, appartenenti ai due regni organici, possono per proprio conto fornire una reazione analoga alla Pettenkofer: questa sarebbe dunque solo una reazione di orientamento. Però parecchi autori e in ispecie Denigés, Meillère, Neukorn, hanno proposto tecniche dirette ad isolare gli acidi biliari dal sangue e dalle orine, prima di individualizzarli con la prova di Pettenkofer. Nessuno di tali mezzi è riuscito a salvarsi completamente dalla critica. Ciò sta a dimostrare quanto sia difficile, come noi dicevamo, il poter oggi affermare o negare, in base ai mezzi che possediamo, se esistano o no, in un dato liquido organico (orina o sangue) i sali biliari.

Ad ogni modo noi ci siamo serviti della reazione di Pettenkofer solo in parallelo colla reazione di Hay.

E la *prima questione*, cui, come è detto sopra, abbiamo rivolta la nostra attenzione, è stata quella dei differenti fiori di zolfo che si sogliono adoperare per eseguire la reazione di Hay.

Gli autori precedenti, salvo fugaci accenni, non si sono mai occupati di fissare la specie di fiori di zolfo necessaria per ottenere la reazione. Ora è noto che esistono molte varietà commerciali di fiori di zolfo, a seconda del metodo seguito per la loro preparazione e purificazione. Dànno essi tutti, indifferentemente, gli stessi risultati?

Tale quesito è di preliminare importanza e la sua risoluzione coinvolge tutta la tecnica della reazione di Hay e può togliere il fondamento dell'attendibilità a tutti i risultati ottenuti finora adoperando la reazione di Hay.

Le nostre esperienze hanno giustificato appieno tale dubbio, che ci era sorto in vista di alcune discordanze notate nell'eseguire a scopo clinico, la reazione di Hay.

Abbiamo quindi, raccolto *6 differenti specie di fiori di zolfo* provenienti dal commercio e le abbiamo così contraddistinte:

Fiori di zolfo, tipo I = ottenuti per precipitazione.
» » » II = » » sublimazione.
» » » III = » » porfirizzazione.
» » » IV = » » sublimazione.
» » » V = » » precipitazione.
» » » VI = » » porfirizzazione.

Con questi 6 tipi di fiori di zolfo abbiamo ogni volta eseguita sulla medesima orina la prova di Hay, ed in tal guisa abbiamo esaminato 66 campioni di urine.

La mancanza di spazio non consentendoci di riportare in particolare le nostre ricerche, le riassumiamo per distinti capi:

1. *Risultato complessivo delle ricerche.* — Le reazioni eseguite sui nostri 66 casi, ci hanno dato:

A) Reazione di Pettenkofer: positive 42, negative 24.

B) Reazione di Hay = Zolfo tipo I	: positive 22,	negative 44
„ „ II	„ 42,	„ 24
„ „ III	„ 12,	„ 54
„ „ IV	„ 17,	„ 49
„ „ V	„ 12,	„ 54
„ „ VI	„ 10,	„ 56

Da questo primo riassunto emergono già i dati più importanti del nostro lavoro, e cioè che *i vari tipi di fiori di zolfo sono ben lungi dal dare risultati concordi, ma essi dànno una percentuale diversissima fra loro di positività*, che è massima pel tipo II e minima pel tipo VI. Non occorre rilevare la grande importanza di questo dato di fatto, che ci permette di muovere una seria obbiezione a tutti i lavori fino ad oggi pubblicati sull'argomento, i quali non tennero conto di questa differenza dei comportamenti dei vari fiori di zolfo.

In secondo luogo emerge che, si ammetta o meno la specificità assoluta della reazione di Pettenkofer — per quanto noi ci siamo messi nelle migliori condizioni di ricerca — la concordanza della reazione di Hay e della reazione di Pettenkofer varia assai a secondo del tipo di fiori di zolfo, e mentre è del 100 % con il zolfo tipo II essa scende a valori assai ridotti per il zolfo tipo VI, che dà sole 10 reazioni positive di fronte a 42 Pettenkofer positive.

Discordanza quest'ultima che è molto istruttiva di per sè e che costituisce una riprova della differenza di comportamento dei vari tipi di zolfo.

2. Se ora noi scendiamo ad una più minuta analisi del nostro materiale suddividendo i soggetti, di cui furono esaminati le orine, noi potremo meglio vedere il comportamento dei vari tipi di zolfo e le singole discordanze, compensate nel calcolo precedente, colla reazione di Pettenkofer.

A tal uopo noi suddividiamo i casi studiati in 3 gruppi, e cioè: 1° gruppo: Ammalati di fegato; 2° gruppo: Infermi di malattie varie, senza alterazione del fegato (ciò che ammettevano per l'assenza di ogni dato clinico, a causa del fegato, confermata dalla mancanza nelle orine di mobilina e pigmenti biliari; 3° gruppo: Individui clinicamente sani.

Ecco i risultati delle ricerche assolute e comparative nei 3 gruppi:

1° *Gruppo*. — Malati di fegato:

Urine esaminate 36 (appartenenti a 21 soggetti differenti).

In queste urine esistevano sempre pigmenti biliari ed urobilina in notevole quantità!

A) Con reazione di Pettenkofer positiva: 31.

Di esse (1) hanno corrispondentemente dato la reazione di Hay positiva:

Con solfo Tipo	I	18
„ „	II	31 (concordanza fra Hay e Pettenkofer 100 %).
„ „	III	9
„ „	IV	14
„ „	V	11
„ „	VI	9

B) Con reazione di Pettenkofer negativa: 5.

A detti casi corrisponde la reazione di Hay negativa:

Con solfo	Tipo	I	4
„	„	II	4 (1)
„	„	III	5
„	„	IV	5
„	„	V	5
„	„	VI	5

Questo riassunto dimostra: 1°: La riconferma della variabilità dei risul tati a seconda dei differenti tipi di zolfo adoperati. Di questi è sempre il tipo II quello che dà il maggior numero di casi positivi, e in questo gruppo di malati il responso positivo fornito dal zolfo II (32 volte) è di 1 superiore a quello fornito dallo Pettenkofer (31 volte).

2° Ricordando che tutte le orine di questo gruppo avevano i pigmenti bi liari, il fatto che un certo numero di esse non ha dato positiva contemporaneamente anche la reazione di Pettenkofer o quella di Hay, porterebbe ad am mettere, con il criterio di Brulé e collaboratori, l'esistenza di altrettanti itteri dissociati. Quanti sarebbero questi casi di itteri dissociati, fra i 36 in istudio? La cifra è variabile! Se stiamo alle risposte dello Pettenkofer (31 volte positiva e 5 negativa) i casi dissociati sarebbero 5; se stiamo alle risposte dello Hay col zolfo tipo II (32 volte reazione positiva e 4 negativa) essi sarebbero 4; se invece consideriamo le risposte col zolfo tipo III o VI (che hanno dato solo 9 reazioni positive e quindi 27 negative) essi salgono alla cifra di 27 casi!

Queste cifre indicano — ciò che noi ci eravamo proposti di dimostrare — anzitutto che le deduzioni cliniche sulla esistenza degli itteri dissociati, basate sulla ricerca dei pigmenti biliari nelle orine, devono essere oggi accettate con grande prudenza, data la mancanza di un metodo sicuro per la ricerca dei sali biliari. Ed in secondo luogo essendo la reazione di Hay assolutamente varia bile variando i tipi di fiori di zolfo, fino a quando non sia studiato e fissato bene il tipo di zolfo da adoperare, tale reazione non può essere applicata in clinica, nemmeno per quei modesti risultati, che essa potrebbe fornire nono stante tutte le sue intrinseche cause di errore.

Di modo che vengono inficiati nelle loro basi tutti quei numerosi lavori che descrivono casi di itteri dissociati sol perchè accanto alla presenza di pigmenti biliari nelle orine è stata trovata la reazione di Hay negativa. Ed infatti chi avesse lavorato coi campioni tipo III-VI dei fiori di zolfo, avrebbe potuto descrivere un'infinità di itteri dissociati!

2° *Gruppo*. — Infermi di malattie varie, ma senza ammissibile compartecipazione del fegato (costante assenza di pigmenti biliari e urobilina nelle orine).

(1) È appena necessario notare che la reazione di Hay che riportiamo come positiva in questo elenco sono solo quelle riuscite tali fra i corrispondenti 31 casi con Pettenkofer positiva. Però nel gruppo totale dei 36 casi le Hay positive col solfo Tipo II sono 32, perchè uno dei 5 casi con Pettenkofer negativa, come è notato in *B*, ha dato Hay positiva, col detto solfo.

Urine esaminate 20 (appartenenti a 15 soggetti differenti).

A) Urine con reazione di Pettenkofer positiva: 10.

Urine con reazione di Hay (ad esse corrispondenti) positiva:

Con solfo	Tipo	I	3
„	„	II	9
„	„	III	3
„	„	IV	3
„	„	V	1
„	„	VI	1

Le urine di questi soggetti appartengono a malati di stenosi mitralica, tabe (in periodo di cura mercuriale), gravidanza all'8° mese, anemia perniciosa, nefrite a focolaio, nefrite cronica, leucemia mieloide, lues secondaria (1).

3° *Gruppo*. — Individui sani.

Urine esaminate 10.

Tutte hanno dato tanto la reazione di Pettenkofer quanto la reazione di Hay (con tutti i tipi di fiori di zolfo) negative, meno 1 caso, in cui furono leggermente positive la Pettenkofer e la Hay collo zolfo tipo II.

Riassumendo ora i dati, che siamo venuti dimostrando con questo nostro lavoro, noi possiamo concludere che:

la reazione di Hay eseguita, sullo stesso campione di urina, con differenti tipi di fiori di zolfo (diversi per preparazione o provenienza) dà risultati assolutamente differenti;

in genere tutti i tipi di fiori di zolfo hanno tendenza a dare la reazione negativa, anche quando si tratta di urine di infermi con occlusione completa delle vie biliari; ma questa, che noi chiameremo mancanza di sensibilità, è massima per alcuni tipi di fiori di zolfo, ed è minima per altri; infatti su 36 casi di urine itteriche (con coluria pigmentaria dimostrata dalla frequenza di pigmenti biliari ed urobilina) abbiamo avuto 31 reazioni di Hay positive col zolfo tipi II e 9 soltanto col zolfo tipo III e tipo VI;

vi sono casi di individui nei quali nulla porta ad ammettere che vi sia un'affezione epatica e le urine non hanno nè pigmenti biliari, nè urobilina, eppure la reazione di Hay riesce positiva (50 % dei casi adoperando lo zolfo tipo II);

dei vari tipi di zolfo qualcuno (tipo II delle nostre ricerche) corrisponde esattamente nei risultati con quelli forniti dalle reazioni di Pettenkofer, ed in questi casi potrebbe essere sostituita la reazione di Hay a quella di Pettenkofer; ma altri tipi se ne allontanano notevolmente fino ad aversi una discordanza per le due reazioni di circa il 70 %;

la reazione di Hay è dunque, nella migliore ipotesi, non specifica e non costante, ma oltre a ciò è variabilissima nei suoi risultati, a seconda delle specie di fiori di zolfo usati;

(1) Anche per questo gruppo valgono le considerazioni fatte pel precedente gruppo I. In questi 20 casi in cui non esistevano pigmenti biliari nelle orine, le reazioni di Hay positive deporrebbero per altrettanti itteri dissociati, cioè con sola coluria salina!

dopo queste osservazioni mi sembra che sia fortemente scossa la attendibilità della reazione di Hay, soprattutto poi se eseguita senza le necessarie cautele (potendo un'opportuna scelta dei fiori di zolfo portare l'attendibilità della Hay allo stesso livello della Pettenkofer);

i lavori finora pubblicati sull'argomento non hanno tenuto conto della variabilità dei risultati della reazione di Hay in dipendenza del materiale usato, quindi non è giusto riunire o confrontare i risultati di detti lavori;

e poichè la reazione di Hay ha formato quasi il fondamento per lo studio degli itteri dissociati, tutti i relativi lavori — in conseguenza di quanto noi abbiamo dimostrato — vengono scossi nelle loro basi;

la teoria degli itteri dissociati, data finora la mancanza di reazioni sicure per la ricerca dei sali biliari, è già di per sè discutibile; tutte quelle deduzioni cliniche, fondate su la presenza o l'assenza di sali biliari dimostrata dalla reazione di Hay, sono ora addirittura dubbie o non accettabili; basti ricordare che, secondo il presente studio, nel solo gruppo delle 36 urine itteriche esaminate, la reazione di Hay avrebbe dato 4 itteri dissociati se eseguita coi fiori di zolfo tipo II e 27 se eseguita coi fiori di zolfo tipo VI.

LETTERATURA RIPORTATA.

HAY, in Landois and Stirling «Textbook of human Physiology», II ed., 1886.

LYON-CAEN. *La tension superficielle, son application a l'étude des cholurics, etc.* Paris, G. Steinheil éd., 1910.

FAUGERON. *Dissociations de la rétention biliaire* Thèse de Paris, 1913.

CROISSANT. *Dissociations de la rétention biliaire.* Thèse de Paris, 1913.

SAKKA. *Réaction de Hay.* Thèse de Paris, 1916.

BRULÉ. *Recherches récentes sur les ictères.* IV ed., Paris, Baillière & C. (con la letteratura moderna).

SERGENT, etc. *Traité de Pathol. médicale,* vol. XII, *Foie et pancreas.* II ed., Maloine, éd., Paris, 1922.

EPPINGER. *Hepato-lien. Erkrankungen.* Springer, ed., Berlin.

LEPEHNE. *Vergleichende Untersuch. ueber Bilis u. Gallensäurenstoff.* Klinische Woch., n. 41, 1922.

SIMON. *Zur klin. Verwertb. der Hayprobe.* Klin. Woch., n. 11, 1923.

MEILLÈRE. *Etude critique des proc. permettant d'isoler les acides biliaires.* Tribune méd., n. 6, 1922.

MÜLLER H. *Die Brauchbarkeit der Hay-Probe, etc.* Schweiz. med. Woch., n. 36, 1921.

ID. *Ibidem,* n. 11, 1923.

BETH. Wien. Arch. f. inn. Med., n. 2, 1921.

BORCHARDT. *Beobacht. u. Erfahr. über Gallensäuren, etc.* Klin. Woch., n. 12, 1923.

IV.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma.
Direttore: A. Dionisi

Contributo allo studio dei tumori latenti del fegato

del dott. F. Guccione, aiuto.

Com'è noto in questa categoria è da annoverarsi principalmente il gruppo degli amartomi che nel fegato sono rappresentati dai cavernomi, da adenomi di cellule epatiche e di epitelio biliare, nei quali non è dimostrabile un'accrescimento nella vita intrauterina e che si rinvengono come reperto accidentale di autopsie.

Ora di solito il criterio che domina nel classificare tali formazioni nel gruppo di questi tumori è il piccolo sviluppo che essi dimostrano e anche il dato di fatto frequente che essi appaiono congeniti.

La latenza però si avvera anche in altri tumori che per il loro volume, per il loro carattere di molteplicità hanno tutte le apparenze di veri blastomi.

Credo opportuno di riferire due casi uno del gruppo degli adenomi e un altro del gruppo dei sarcomi periteliali, il primo per l'interesse clinico che suscita, il secondo per l'interesse anatomico.

Il primo caso è un adenoma rimasto latente fino a che, per un trauma, dette una gravissima emorragia mortale, il secondo perchè ha la struttura di un peritelioma e si presta a considerazioni relative all'accrescimento.

Primo caso. — Il tumore in esame proveniva da un uomo di 75 anni morto in seguito a un trauma sull'addome (calcio) con sintomi di emorragia interna.

All'autopsia, eseguita dal sig. dott. Bellussi per ordine dell'autorità giudiziaria, si rinvenne una grande raccolta di sangue nel cavo peritoneale. Rimosso il sangue fu notata, in corrispondenza della faccia convessa del lobo destro del fegato, la presenza di una cavità cistica della grandezza di un piccolo cedro, la quale si era rotta in conseguenza del trauma e aveva dato luogo a un'emorragia mortale.

La ciste, la cui parete aveva l'aspetto del connettivo fibroso, s'impiantava per circa cinque centimetri sulla capsula del fegato dal cui parenchima era completamente separata.

Dalla faccia esterna della parete cistica si distaccava una briglia connettivale che andava a congiungersi col grande omento. Sulla faccia interna si notavano solo dei frammenti di un tessuto facilmente spappolabile e di un colorito grigiastro; per altro la cavità era vuota di contenuto.

Il fegato era notevolmente ridotto di volume (peso gr. 900 circa), aumentato di consistenza. La superficie si presentava perfettamente liscia, però attraverso la glissoniana non ispessita traspariva nettamente il parenchima epatico di un colorito grigio-rossastro, intersecato da fasci di connettivo, che lo dividevano in lobi di grandezza varia. Tale dato di fatto veniva pienamente confermato dall'esame della superficie di taglio interessante i due lobi del fegato.

All'esame più accurato degli altri organi non fu rilevata alterazione alcuna.

L'esame istologico dei pezzi prelevati, fissati in liquido di Orth e in alcool, e colorati con ematossilina ed eusina, col Van Gieson, col Weigert per le fibre elastiche e col metodo di Unna-Pappenheim per le plasmacellule dette il seguente risultato: (fig. 1)

Il tumore è costituito da noduli varii, tra loro nettamente circoscritti da una capsula connettivale e separati dal fegato da altra capsula fibrosa, percorsa da ambi capillari sanguigni. Perciò il tumore, a differenza di molti altri casi raccolti nella letteratura, è espansivamente sviluppato al di sopra della capsula del fegato. In ciascun nodulo si rinvengono degli elementi diversi aggruppati in modo non uniforme.

G. Monti dis

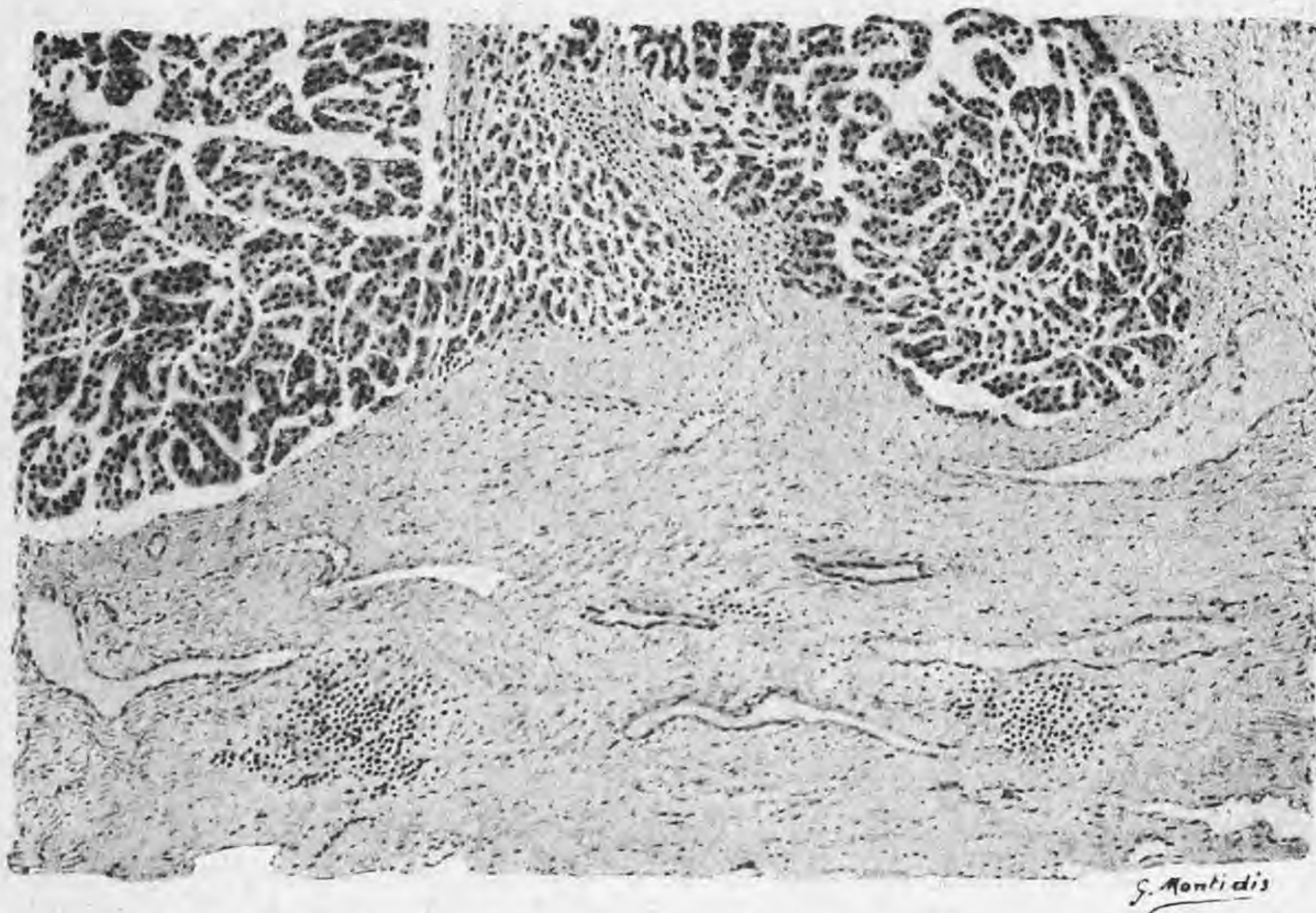



FIG. 1. — Sezione di una parte della ciste contenente residui di tumore. Della ciste è disegnata la parete connessa col fegato da connettivo fibroso con ampi vasi.

Nel connettivo fibroso denso che li separa dal parenchima epatico, si trovano focolai d'infiltrazione parvicellulare rotondeggianti aventi l'aspetto di piccoli linfomi, che, con la colorazione specifica di Unna-Pappenheim, appaiono costituiti, oltre che di linfociti, di numerose plasmacellule, le quali si trovano anche alla periferia dei capillari sanguigni.

I noduli si possono distinguere in tre tipi:

un primo tipo è rappresentato da cellule con la caratteristica di quelle epatiche, aggregate intorno a capillari sanguigni di varie dimensioni sotto forma di cordoni composti da una o più file di cellule. Tali cordoni di cellule epatiche si dimostrano costituiti da elementi i cui limiti non sono ben netti in modo che apparentemente sembrano sincizii;

un secondo tipo è rappresentato da file di elementi più piccoli contenenti travate di cellule di solito in doppio ordine, circondate da capillari sanguigni di vario calibro. I limiti delle cellule contenenti numerosi nuclei sono difficilmente distinguibili;

un terzo tipo è rappresentato da forme miste in cui in alcuni tratti si osserva la struttura del primo tipo, in altri quella del secondo.

È degno di nota il fatto che in alcuni di questi noduli le file di cellule epatiche pare che si dipartano da un centro connettivale nel quale si contengono ampii capillari disposti in modo da rappresentare formazioni pseudo angiomatose. In tali formazioni non si riscontrano mai distinti vasi biliari. Solo tra gli elementi del secondo tipo le cellule sono talvolta aggregate in maniera da costituire canalicoli.

La colorazione delle plasmacellule dimostra nel connettivo fibroso, che separa i varii nodi, la presenza di un gran numero di tali elementi.

L'insieme di questi nodi rappresenta il residuo della formazione blastomatosa che non ha subìto necrosi.

Portando l'attenzione sulle formazioni del primo tipo si rileva che i capillari contengono solo eccezionalmente cellule stellate di Kupfer, che si distinguono per la forma del corpo cellulare ramificata e per il contenuto di granuli nel citoplasma. Il nucleo è spesso frammentato in parecchie masse di cromatina. Tra le cellule epatiche non si nota alcun segno di moltiplicazione del nucleo. Questo è di forma variabilissima, ora rotondeggiante ora allungato, ora ricco ora povero di cromatina, di grandezza varia.

Gli elementi del secondo tipo si avvicinano più alle cellule epatiche.

La loro grandezza è molto più variabile che nel primo tipo e meno scarse appaiono le cellule di Kupfer. I capillari sanguigni sono più regolarmente distribuiti tra le trabecole di cellule epatiche; alcuni sono molto ampii e molto evidenti col lume in sezione trasversa.

Qua e là si notano focolai di necrosi talvolta estesi in mezzo alle masse neoformate, specialmente in mezzo alle forme del terzo tipo.

Il connettivo, dal quale pare che si irradiano i gruppi di cellule epatiche, ha tutto il carattere del connettivo fibroso con pochi nuclei e scarsi vasi. Esso contiene numerose fibre elastiche, ma in quantità molto minore di quello della capsula propia del fegato. In alcuni tratti si veggono partire dallo strato connettivale delle appendici a forma di papille, che circondano la base dei noduli; si ha perciò un accenno a suddivisione in lobuli minori.

In alcuni tratti delle formazioni del primo tipo, in mezzo alla neoformazione di cellule epatiche, si rinviene un connettivo scirrotico, nel quale si osservano anche plasmacellule, in modo da far pensare che nella neoformazione blastomatosa siano avvenuti anche processi scirrotici.

Isolati in mezzo al connettivo si rinvengono qua e là dei tubuli rivestiti da epitelio cilindrico somiglianti a vasi biliari.

Le vene della capsula sono amplissime e numerosi sono i capillari; scarse le arterie.

Nella capsula propria del fegato si veggono in alcuni tratti numerosi vasi biliari e nel parenchima epatico tutte le caratteristiche di un processo scirrotico con spiccate alterazioni dei vasi sanguigni sia venosi che arteriosi e dei vasi biliari.

Il tipo di cirrosi è plurilobulare con scarsa rigenerazione di cellule epatiche. Negli spazii interacinosi colpisce la neoformazione di tessuto elastico intorno ai vasi sanguigni, biliari e ai nervi. Le pareti dei vasi biliari sono notevolmente ispessite e l'ispessimento è rappresentato da neoformazione di connettivo fibroso, con fibre elastiche sottili disposte a rete in mezzo al connettivo; l'epitelio è ancora conservato in tutto il lume.

Le arterie oltre l'ispessimento connettivale intorno alla loro parete con fibre elastiche, dimostrano ispessimento elastico iperplastico dell'intima, in quanto che le lamelle elastiche appaiono sdoppiate e separate da connettivo fibroso. La neoformazione connettivale è prevalentemente pericolanica.

In mezzo al connettivo fibroso che sostituisce il parenchima epatico si riscontra una notevole neoformazione di vasi biliari. Pochi noduli d'aspetto adenomatoso si rinvengono in mezzo al connettivo in modo da giustificare la poca attività del processo rigenerativo.

Il processo scirrotico è più grave sulla superficie del fegato al di sotto della capsula. In alcuni tratti del parenchima epatico si rinvengono pigmenti biliari nelle cellule epatiche e focolai necrotici o di atrofia delle cellule stesse. Qua e là specie in corrispondenza dei focolai necrotici si veggono dei focolai d'infiltrazione parvicellulari.

Così risulta evidente che il tumore in esame deve ascriversi al gruppo degli adenomi di cellule epatiche.

Contro il concetto che possa trattarsi eventualmente di una rara forma di iperplasia nodosa in dipendenza delle alterazioni cirrotiche riscontrate nel fegato, depongono i seguenti dati:

il volume del tumore non mai raggiunto nei processi rigenerativi anche quando questi si presentano eccezionalmente in forma nodosa solitaria;

il presentarsi, tanto macro- che microscopicamente, come un nodulo ben distinto a mezzo di una capsula connettivale, che non ha i caratteri del connettivo scirrotico, quale si osserva nel parenchima epatico circostante;

l'essere apposto alla superficie del fegato quasi fosse un'appendice di esso;

la disposizione delle cellule epatiche che, per quanto morfologicamente si avvicinano al tipo comune, sono ben lungi dal riprodurre un'architettura vicina a quella del lobulo.

Gli adenomi epatici in generale si presentano sotto forma di noduli solitari; nonpertanto sono stati osservati dei casi di adenomi multipli che devono ritenersi tali per l'assenza di alterazioni epatiche di altra natura.

Sono stati descritti in qualsiasi età della vita, in egual misura in ambo i sessi, e, poichè non dànno alcun disturbo, costantemente come reperto accidentale di individui morti per altra malattia. Eccezionalmente, come nel caso da me riferito, in quello di Turner e in pochi altri, il tumore può essere causa di morte in seguito a rottura traumatica con conseguente emorragia mortale.

Come sede, in prevalenza si rinvengono nel lobo destro; sono superficiali più o meno prominenti e rivestiti dalla glissoniana; quasi costantemente posseggono una capsula connettivale. Per quanto raramente possono raggiungere il volume di una mela; non dànno metastasi; a volte subiscono processi regressivi.

La più parte degli autori per questi caratteri li ritengono congeniti (Engelhardt, Klob, Simmonds, Barbacci, ecc.). Il Borst, trattando degli adenomi in genere, a sostegno di tale concetto adduce i seguenti dati di fatto: il loro sistematico comparire; il rinvenirli all'esterno dell'organo ove si sviluppano; la presenza sopratutto di adenomi eterotopi, aventi cioè una struttura istologica diversa dall'organo ove s'impiantano.

Considerati così come formazioni congenite, per la loro assoluta benignità, per la loro latenza, per la mancanza di ogni tendenza ad accrescersi in modo indeterminato essi possono paragonarsi ai cavernomi del fegato, ai fibromi del rene, il che permette di riunirli al gruppo degli amartomi, nome introdotto come è noto da Albrecht per indicare tutte quelle malformazioni congenite che si differenziano dai puri blastomi ad accrescimento progressivo e indeterminato, per il loro sviluppo limitato, subordinato all'accrescimento dell'organismo.

Ad ulteriore sostegno di tale concetto dirò che in alcuni casi accanto alla formazione blastomatosa sono state osservati nel fegato altri disturbi di sviluppo; così per esempio, in uno dei casi descritti da Wätzold accanto all'adenoma a cellule epatiche si notava la presenza di piccoli cavernomi. La denominazione di adenoma ha solo valore dal punto di vista morfologico.

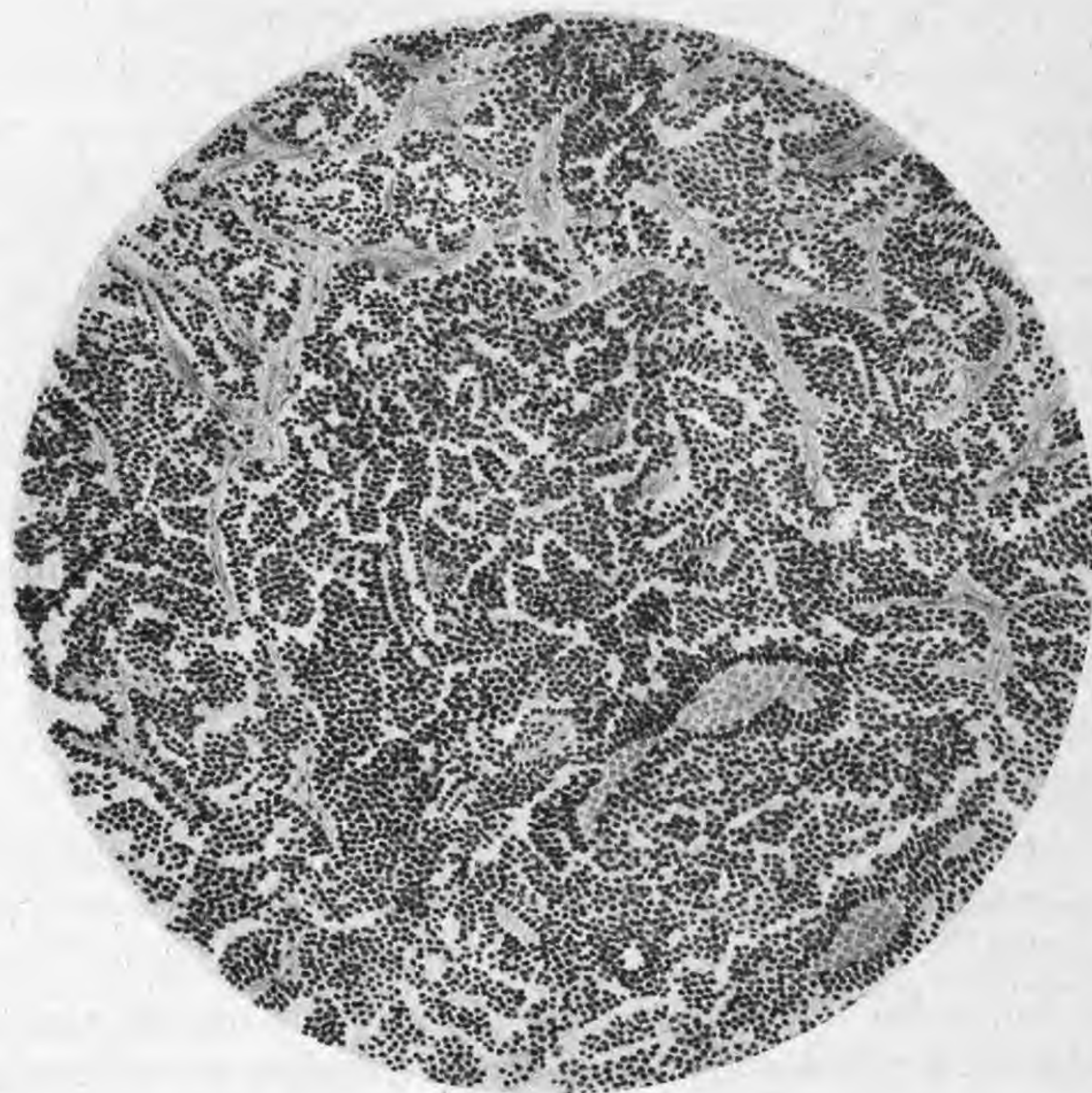



Fig. 2. — Aspetto del nodulo di tumore per dimostrare i rapporti tra elementi del blastoma e vasi.

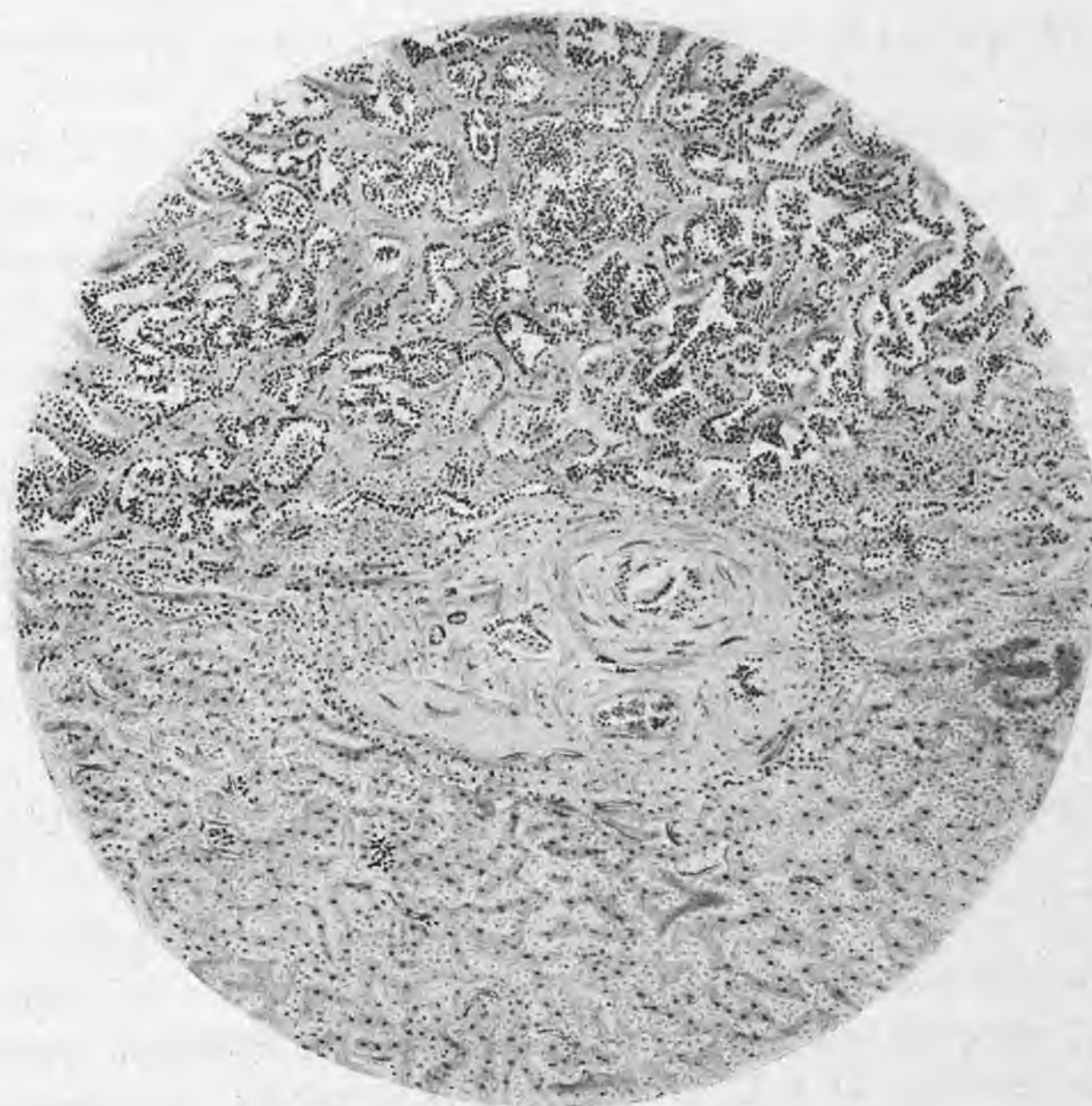



Fig. 3. — Rapporto di uno spazio triangolare con la formazione blastomatosa.

Caso II. — In questo secondo caso si trattava di una donna di 84 anni. All'autopsia eseguita dal prof. Dionisi si riscontrò polmonite del lobo inferiore sinistro, vecchie aderenze pleuriche bilaterali, parenchimatosi nei varii organi, edema cerebrale. Il fegato all'esame esterno appariva alquanto aumentato di volume. In corrispondenza del suo lobo destro e a circa quattro dita trasverse dal suo margine libero, si notò la presenza di due piccole tumefazioni di cui la più grande raggiungeva appena la grandezza di una piccola nocciuola. Tali tumefazioni apparivano di un colorito grigio rossastro e di consistenza piuttosto molle; alla sezione di taglio offrivano lo stesso aspetto. Il tessuto epatico circostante presentava i segni della stasi recente. Sempre nello stesso lobo, si rinvenne in mezzo al parenchima epatico un altro piccolo nodulo non rilevabile all'esame esterno, avente lo stesso aspetto dei precedenti. Negli altri organi con l'indagine più accurata non si rinvennero altri noduli di tumore.

Istologicamente esaminando un nodulo del diametro di circa un centimetro si rilevano le seguenti caratteristiche: la struttura del nodulo è tipicamente alveolare. Gli alveoli di grandezza varia constano di connettivo fibroso denso con scarsi elementi cellulari.

Gli elementi cellulari contenuti in essi a piccolo ingrandimento appaiono rotondeggianti. Nel centro delle masse cellulari, o irregolarmente disseminate tra gli accumoli degli elementi del blastoma, si riscontrano degli spazii vasali di varia forma i quali, se colpiti in sezione trasversa, dimostrano un endotelio più o meno differenziato; attorno ad esso stanno gli elementi del tumore disposti a raggi. Tali spazii sono o ripieni di sangue o vuoti (fig. 2).

Il tumore non è mai nettamente separato da una capsula connettivale dal parenchima epatico. Alla periferia di esso non è infrequente di riscontrare delle travate di cellule epatiche atrofiche e con degenerazione pigmentaria, verosimilmente in causa di disturbi di circolo consecutivi alla neoformazione. In mezzo al nodulo non si rinvengono mai nè travate di cellule epatiche nè cellule staccate.

In altri tratti alla periferia del tumore si ha l'impressione come se una parete di connettivo povero di cellule lo separi nettamente dal parenchima epatico. Però tale disposizione è eccezionale e si può nettamente vedere che gli elementi del tumore invadono sempre gli spazii del connettivo, che ha la apparenza di costituire la capsula del tumore.

Il connettivo che costituisce l'impalcatura del tumore e che si foggia ad alveoli proviene dal connettivo interacinoso. Ciò è facilmente dimostrabile in alcuni tratti in cui da uno spazio triangolare, notevolmente aumentato in estensione per la neoformazione connettivale manifesta intorno ai vasi biliari e sanguigni, si veggono partire propaggini di connettivo fibroso denso, le quali si uniscono in modo da foggiare alveoli di dimensioni varie (fig. 3).

Nei tratti ove la neoformazione connettivale è meno intensa si veggono nettamente gli elementi del tumore penetrare nei capillari sanguigni interacinosi e così pure nei vasi linfatici degli spazii triangolari. In ciò trova una spiegazione il disturbo di circolo che si verifica nel parenchima epatico circostante al tumore e l'atrofia bruna consecutiva.

Portando l'attenzione sugli elementi del tumore si constata che essi hanno carattere polimorfo e sono di grandezza svariata. Quelli che si trovano in immediato contatto con l'endotelio dei capillari neoformati, che ha raggiunto la maturità, si presentano d'aspetto cilindrico e disposti a fitta palizzata in ordine radiale alla periferia dei capillari. Seguono ad essi accumoli di elementi rotondi molto più piccoli e che presentano notevoli differenze nucleari e protoplasmatiche rispetto ai primi.

Questi infatti sono di forma cilindrica, come si è detto, presentano nucleo ipercromatico, citoplasma bene evidente, limiti cellulari netti; gli elementi periferici invece nucleo con porzione cromatica e acromatica bene evidente, protoplasma scarso. Si riscontrano inoltre elementi polinucleati con ricco protoplasma, più grandi degli elementi già descritti; a volte cellule giganti. Tra gli elementi più periferici si riscontrano fenomeni di frammentazione nucleare e vacuolizzazione del citoplasma.

Gli strati di elementi che si rinvengono attorno a ciascun capillare sono molteplici, spesso non nettamente distinti l'uno dall'altro e conferiscono perciò al tumore l'aspetto di ammassi di elementi compatti tra i quali si rinvengono qua e là capillari sanguigni. Non si osservano figure di cariocinesi.

In taluni tratti del tumore gli elementi acquistano carattere nettamente fusato e tali forme si trovano intercalate a gruppi tra gli elementi rotondi.

In molti alveoli si nota infiltrazione emorragica più o meno diffusa.

In base a tali caratteri la diagnosi istologica di sarcoma alveolare non offre alcuna difficoltà. I rapporti coi capillari neoformati permettono di classificare il tumore negli angiosarcomi, e per l'aggruppamento degli elementi del tumore intorno ai capillari sanguigni si può parlare di peritelioma (emoangioendotelioma perivascolare).

È degno di nota il comportamento dei lobuli epatici invasi dal tumore. Gli elementi di esso seguono nell'infiltrazione le vie sanguigne e invadono perciò i capillari sanguigni inducendo qua e là piccoli infarti emorragici, mentre le cellule epatiche subiscono evidenti processi di necrosi e a distanza anche degenerazione grassa. In alcuni tratti si riscontra anche scomparsa delle cellule epatiche come nell'atrofia rossa.

È del pari importante notare che malgrado l'invasione del tumore nei vasi sanguigni non si sono verificate metastasi a distanza.

Tenendo conto del comportamento clinico e del reperto anatomo-patologico tale neoformazione si può considerare come iniziale.

L'autonomia del parenchima del tumore da elementi preesistenti risulta ad evidenza dimostrata. È solo il connettivo degli spazii triangolari che prolifera in maniera notevole fino a costituire ampii alveoli a grossa parete connettivale fibrosa con scarsi elementi cellulari.

È verosimile che la neoformazione connettivale, per quanto risulti da tessuto fibroso adulto in contrasto col carattere d'immaturità del parenchima del tumore, sia stata secondaria alla formazione blastomatosa analogamente a quanto si ha nelle cisti parassitarie. È questa una caratteristica non molto comune del gruppo dei periteliomi, i quali di solito non dimostrano una tipica struttura alveolare come nel caso precedente.

È difficile decidere se i tre noduli siano autonomi o originantesi secondariamente per metastasi.

È in fine notevole la reazione connettivale degli spazi triangolari intorno ai vasi sanguigni e biliari e la scarsezza dei vasi neoformati, come se lo stroma non avesse il compito di apportare vasi nutritizi al tumore, avendo gli elementi stessi del blastoma la capacità di formarne.

In conclusione, dallo studio dei due casi descritti, risultano le seguenti caratteristiche speciali:

Per il primo caso: 1) la latenza clinica e l'esito raro di rottura traumatica con consecutivo emoperitoneo mortale; 2) dal punto di vista della struttura, la scarsezza di cellule di Kupfer nei capillari della formazione blastomatosa anche nei tratti architettonicamente più somiglianti al parenchima del fegato, dato di fatto che potrebbe rendere conto della mancata formazione della bile e della assenza di disturbi della escrezione biliare in tale categoria di adenomi di cellule epatiche.

Per il secondo caso: 1) il modo di partecipazione del connettivo degli spazi interacinosi alla costituzione dello stroma del tumore; 2) l'insorgenza del tumore da elementi specifici contenuti nel parenchima epatico e l'esclusione degli elementi normalmente sviluppati.

BIBLIOGRAFIA.

BONOMI. Archivio per le Scienze mediche, VI, a. 13°, 1889.
ROVIGHI. Ibidem, VI, a. 7°, 1884.
MARCKWALD. Virchow's Arch., Bd. 144.
ASCHOFF. *An. Patologica*. Ultima ed., 1923.
RIBBERT. *Geschwulstlehre*. 2ª ed., 1914.
BARBACCI. *I tumori*.
KAUFMANN. *An. Pat.* Ed. ultima, 1922.
BORST. Die Lehre von den Geschw., 1902.
OTTO HESS. Ziegler's Beiträge, Bd. 56.
EBERTH. Virchow's Arch., Bd. 45.
FRIEDREICH. Ibidem, Bd. 33.
HOFFMANN. Ibidem, Bd. 39.
WILLIGK. Ibidem, Bd. 51.
KRETZ. *Lubarsch. Ostertag* Ergeb. der Allg. Path. u. Path. Anat., Bd. 8, a. 1902.
BRIGIDI e BANDI. Sperimentale, a. 1881.
MAZZOTTI. Boll. delle Scienze mediche, Bologna, 1878.
PH. TURNER. M. S. F. U. C. S. Procedings of the Royal Society of Medicin, VI-XVI, n. 8, a. 1923.
GREY TURNER. Idem.
FRANK CHIDD M. CH. Idem.
H. EGGEL. Ziegler's Beiträge, Bd. 30.
R. BENEKE. Ibidem, Bd. 9.
WÄTZOLD. Ibidem, Bd. 39, a. 1906.
F. VORPAHL. Ibidem, Bd. 53.
SIEGENBEEK van HEUKELOM. Ibidem, Bd. 16.
MÜLLER. Virchow's Arch., Bd. 164.
SCHMIEDEN. Ibidem, Bd. 159.
H. FRASER. Ibidem, Bd. 165.
K. WEGELIN IN ST. GALLEN. Ibidem, Bd. 179.
D'ALLOCCO. Riforma Medica, a. 1908.
M. SILBERBERG. Virchow's Arch., Bd. 232.
B. FISCHER. Ibidem, Bd. 174.
HERXHEIMER. Ziegler's Beiträge, Bd. 65.
DMOCHOWSKI e W. JANOWSKI. Ibidem, Bd. 16.
SIMMONDS. D. A. f. Kl. Medizin., Bd. 74.
SCHULTZ. Centralblat f. Allg. Path. u. Path. Anat., 1911.
S. DARIER. Ibidem, 1893.
CATRIN. Ibidem, 1897.
DURR. Ibidem, 1892.
SOKOLOW. Centralblatt f. Allg. Path. u. Path. Anat., 1898.
DIONISI. Policlinico, VI, VII, C. 1900.
D'URSO. Acc. Med. Chirurg. di Napoli, a. IV, nuova serie, n. 8.
PEPERE. Policlinico, anno VII, fasc. 2-10, nov. 1900.
CESARIS DEMEL. Archivio per le Scienze mediche, VI, XXIV, n. 14.
RUSSY. Primo Congresso interno di Patologia, Torino, 1911.
BAYON. Brit. Med. Journ., a. 1907.
BILANCIONI e CIPOLLONI. Tumori, a. III, 1913, fasc. IV.

V.

Istituto di Chimica Fisiologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Lo Monaco

Ricerche sperimentali sulla riduzione dell'acido picrico nel fegato, rene e milza.

Dott. Giorgio Giorgi, capitano medico.

Credo utile pubblicare alcune ricerche eseguite nell'Istituto di Chimica Fisiologica di Roma negli anni 1918-1919 sulla riduzione nei vari organi dell'acido picrico, che spesso venne usato durante il periodo di guerra a scopo autolesionista.

Quantunque l'argomento non sia ora più di attualità e già diffusamente trattato da numerosi autori, specie francesi; le presenti ricerche potranno portare un certo contributo sulla esatta conoscenza degli organi più direttamente interessati alla riduzione del trinitrofenolo in monoamido-dinitrofenolo.

La simulazione di un ittero con l'acido picrico è nota da molto tempo. Durante il grande conflitto le ricerche su tale argomento furono assai numerose e riguardarono specialmente i metodi di esame per rivelare le simulazioni.

Già al principio della nostra guerra, mentre mi trovavo sulla zona delle Tofane ebbi occasione di constatare tra i miei soldati una diecina di casi di ittero che decorreva senza febbre e con le feci di colore normale.

Benchè insospettito per la molteplicità e contemporaneità della stessa forma morbosa, non mi fu possibile fare indagini, non avendo a mia disposizione alcun mezzo di ricerca. Verso la fine del 1917 mentre facevo servizio nel reparto osservazione dell'Ospedale Militare di Roma, ebbi occasione di osservare qualche altro caso di ittero picrico che studiai attentamente, iniziando le presenti ricerche per consiglio del prof. Lo Monaco.

Premetto delle brevi notizie d'indole generale: In genere i simulatori ingeriscono circa 10 cgr. di acido picrico, il quale in questa dose è ben tollerato, senza dare elevazione termica, nè disturbi funzionali. Questa quantità è la minima necessaria per produrre il falso ittero che compare dopo circa 12-14 ore, mentre l'eliminazione dell'acido picramico per le urine, comincia dopo circa 6 ore dalla ingestione del farmaco. L'ittero prodotto da queste piccole dosi è caratterizzato dall'arrossamento delle urine, e dall'ingiallimento della sclerotica senz'altri disturbi funzionali. A queste dosi ed anche maggiori sino ad un grammo, si elimina in genere interamente trasformato in acido picramico; però a dosi più elevate in un primo tempo e in piccola parte si elimina come acido picrico, in secondo tempo esclusivamente in acido picramico. Il colore delle urine a seconda della quantità di acido picrico ingerito può essere: giallo-rossastro, rosso-arancio più o meno intenso, rosso-sangue o rosso-bruno quasi nero. Vi sono dei casi in cui esso differisce poco da quello dell'urina normale o non differisce affatto, specie se l'urina è fortemente acida,

pur contenendo una discreta quantità di acido picramico. E ciò si spiega: l'acido picramico è un reattivo indicatore che va dal rosso intenso con gli alcali, al giallo con gli acidi. Questa proprietà può essere utilizzata per praticare un sollecito esame di una urina sospetta e avere così un primo sommario criterio di indagine.

Si mette in tre tubi di saggio 10 cmc. di urina, al primo si aggiunge qualche goccia di acido solforico diluito, al secondo alcune goccie di una soluzione satura di carbonato di sodio o qualche goccia di ammoniaca, il terzo serve come controllo.

Se l'urina acidulata da rossastra diviene gialla o se quella alcalinizzata da gialla diviene rossastra, si presume che l'urina contenga acido picramico.

L'acido picrico a dosi elevate e tossiche dà in genere elevazione di temperatura che può giungere sino a 39° e 39.5° nel primo giorno dell'ingestione del farmaco, con insonnia, agitazione, diarrea, anuria in primo tempo, urina scurissima e scarsa con presenza di albumina, cellule renali, cilindri, emazie, aumento di peso specifico, dell'urea con segni di insufficienza renale, con epatomegalia; possono aversi anche fatti emolitici che si traducono in purpura generalizzata.

I diversi autori non sono d'accordo nei riguardi della presenza di pigmenti, sali biliari, urobilina nelle urine. La maggior parte sostiene che l'acido picrico non alteri affatto il fegato quando si ingeriscono le piccole dosi sufficienti per avere un'itterizia, non comparendo mai nelle urine pigmenti biliari; invece altri sostengono che anche a dosi non elevate l'acido picrico determini sempre, insieme all'itterizia picrica, un ittero epatico più o meno grave, avendo riscontrato spesso nelle urine pigmenti biliari, sempre però l'urobilina, per l'azione tossica che il trinitrofenolo esercita sulla cellula epatica.

Numerose sono le reazioni proposte per la ricerca dell'acido picrico e picramico nelle urine; non è qui il caso di citarle.

Lo scopo di queste ricerche è di stabilire, con approssimativa esattezza, quali organi sono più direttamente interessati alla trasformazione del trinitrofenolo in monoamido-dinitrofenolo, adoperando il metodo della circolazione artificiale con l'apparecchio di Embden.

Precedentemente Barral eseguì delle analoghe ricerche per mezzo della triturazione e infusione degli organi, ottenendo dei risultati alquanto approssimativi.

Stabilire con esattezza in modo non dubbio quale organo più intensamente concorre alla riduzione dell'acido picrico, può chiarire le varie ipotesi non sempre concordi, sulle alterazioni che subiscono gli organi stessi.

Ho proceduto nel seguente modo:

In un cane di media taglia viene recisa una delle carotidi dopo averne messo allo scoperto un tratto di circa 6 cm. che viene isolato tra due Pean. Uno dei monconi, quello prossimale, è messo in comunicazione con un tubo di vetro che immette in un recipiente per la raccolta del sangue.

Il moncone distale viene messo in comunicazione per mezzo di un corto raccordo di vetro con un lungo tubo di gomma che comunica con un imbuto. Dopo aver ben fissato con una legatura i vari innesti, si toglie la Pean al

moncone prossimale; mentre il sangue incomincia ad uscire copioso, si riempie l'imbuto con della soluzione fisiologica a 37°. Dopo che è uscita dal moncone prossimale una certa quantità di sangue valutabile a circa un terzo della massa totale, si toglie la Pean dal moncone periferico innalzando l'imbuto all'altezza di circa 1 metro dal piano dell'animale, in modo da esercitare una certa pressione. Man mano che il sangue fuoriesce da un lato, si continua a versare soluzione fisiologica nell'imbuto. In tal modo questa entrerà in circolo diluendo sempre più il sangue che defluisce dal moncone prossimale.

Procedendo così sino alle ultime contrazioni del cuore dell'animale agonizzante, dal moncone prossimale non uscirà che della soluzione fisiologica appena colorata, ottenendo insieme al dissanguamento anche il lavaggio completo degli organi. Morto l'animale, si procede subito all'autopsia e all'asportazione dell'organo sul quale si vuole esperimentare, avendo l'avvertenza di non recidere troppo corto il moncone dell'arteria e di procedere alla legatura del condotto della bile quando si opera sul fegato. L'organo viene collocato nell'apparecchio di Embden dopo avere innestato nell'arteria un piccolo tubetto di vetro che viene messo in comunicazione con il tubo di immissione dell'apparecchio. Prima di iniziare la circolazione con il liquido di esame, è bene praticare un secondo lavaggio facendo funzionare l'apparecchio per qualche minuto con soluzione fisiologica.

Le ricerche furono eseguite sul fegato, rene e milza. Questi organi vennero sottoposti alla circolazione nell'apparecchio di Embden per sei ore. In una prima serie di esperienze venne adoperata una soluzione di acido picrico al 0.50 per mille in soluzione fisiologica. Nella seconda serie all'1 per mille. L'esame del liquido circolante venne eseguito in sei tempi, cioè ad ogni ora di circolazione.

Inoltre per valutare la quantità di acido picramico trasformato nei vari organi, nei vari momenti e nelle diverse soluzioni, mi sono servito del metodo empirico colorimetrico, il quale corrispose abbastanza bene allo scopo di queste ricerche.

Procedendo così, mi è stato possibile poter valutare con approssimativa esattezza la diversa capacità riduttiva del fegato, rene e milza, sia secondo la concentrazione, sia in rapporto al tempo.

Ho ritenuto opportuno per eliminare il più possibile le cause di errore, di adoperare due scale colorimetriche: la prima per le ricerche eseguite con la soluzione di acido picrico al 0.50 per mille; la seconda per quelle con la soluzione all'1 per mille.

Le due scale colorimetriche composte di 10 diluizioni ciascuna di acido picrico e picramico in soluzione fisiologica vennero preparate come segue:

	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
Acido picramico . . . ‰	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,16	0,20	0,25	0,30
Acido picrico . . . . ‰	0,48	0,46	0,44	0,42	0,40	0,38	0,34	0,30	0,25	0,20

	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
Acido picramico . . . ‰	0,02	0,04	0,06	0,10	0,14	0,18	0,22	0,26	0,30	0,34
Acido picrico . . . . . ‰	0.98	0,96	0,94	0,90	0,86	0,82	0,78	0,74	0,70	0,66

Su 100 cc. di ogni soluzione viene eseguita, con una tecnica uguale e precisa per ogni esame, la reazione del Derrien, nel modo seguente: a 100 cc. di ogni campione si aggiungono 20 cc. di acido solforico diluito a 1/4 di volume. Si filtra, si agita il filtrato in un estrattore con 5 cc. di cloroformio. Separato il cloroformio si agita con solfato di soda anidro, si filtra e si evapora a b. m.

Il residuo è trattato a freddo con 3 cc. di acqua distillata; a questa si aggiunge una goccia di acido solforico a 1/4 di volume e due goccie di nitrito di sodio all'1 per mille. Si tiene a b. m. bollente per un minuto e si raffredda subito in acqua corrente. Si aggiungono tre goccie di ammoniaca satura di beta-naftolo e quindi si agita con 5 cc. di etere che si separa colorato in rosso violaceo più o meno intenso.

I campioni di etere così ottenuti vengono versati in tubetti di vetro di uguale calibro e spessore e chiusi alla fiamma. Si otterranno in tal modo due scale colorimetriche che vanno dal rosa pallido al rosso violaceo.

Nella prima serie di ricerche eseguite sul fegato, rene e milza venne adoperata la soluzione di acido picrico al 0.50 per mille. Sul liquido in esame ad ogni ora di circolazione si pratica la reazione del Derrien esattamente come è sopra descritto. Il colore dell'etere di estrazione messo in tubetti dello stesso diametro di quelli delle scale colorimetriche, è posto in confronto con la prima scala.

I segni + e — stanno ad indicare quando la reazione è più o meno intensa del campione di misura, poichè non si ottiene sempre la gradazione di colore perfettamente uguale a quella della scala.

Si sono avuti i seguenti risultati:

	1 ora	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore	6 ore
Fegato.	tracce minime	gr — 0,02	gr. + 0,04	gr. 0,06	gr. 0,10	gr. — 0,16
Rene	—	—	tracce	gr. 0,02	gr. + 0,02	gr. — 0,04
Milza	—	—	tracce minime	gr. — 0,02	gr. 0,02	gr. + 0,02

Nella seconda serie di ricerche venne adoperata una soluzione di acido picrico all'1 per mille con i medesimi organi, ottenendo dei risultati riassunti nella tabella seguente:

	1 ora	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore	6 ore
Fegato	gr. — 0,02	gr. + 0,04	gr. 0,06	gr. — 0,14	gr. + 0,18	gr. + 0,22
Rene	tracce	gr. — 0,02	gr. + 0,02	gr. + 0,04	gr. + 0,06	gr. — 0,10
Milza	—	tracce minime	gr. — 0,02	gr. + 0,02	gr. — 0,04	gr. + 0,04

Sul liquido residuato, dopo sei ore di circolazione, vennero ricercati i prodotti più progrediti dell'acido picramico senza trovarne traccia alcuna.

Sulla soluzione dell'acido picrico all'1 per mille usato nella seconda serie di ricerche, proveniente dalla circolazione nel fegato, furono riscontrate tracce di urobilina.

Questi risultati dimostrano che il principale riduttore dell'acido picrico nell'organismo è il fegato, a cui segue il rene e la milza. Nei riguardi della dibattuta questione se l'acido picrico provochi o meno anche un ittero vero, essendo stata riscontrata da molti autori la presenza di urobilina e di pigmenti biliari nell'urina, si può affermare che l'acido picrico, sia per la sua tossicità, sia perchè viene principalmente ridotto dal fegato, possa alterare la cellula epatica e provocare un ittero vero; ma ciò avviene solo a dosi elevate e ripetute. Con le comuni dosi necessarie a provocare l'ittero picrico non si hanno in genere alterazioni della cellula epatica, ammenochè non si abbiano delle condizioni speciali di predisposizione. E poichè il rene è dopo il fegato, l'organo che più concorre alla riduzione, si deduce che l'acido picrico, a dosi elevate, possa produrre anche alterazioni renali con albuminuria, ematuria, cilindruria più o meno intensa a seconda della varia labilità individuale. Anche la milza è interessata alla riduzione, ma in grado assai minore. Infatti molto raramente e solo in casi di grave avvelenamento i vari autori notarono splenomegalia.

Confrontando inoltre i risultati ottenuti con le due diverse soluzioni, si rileva che la capacità riduttiva degli organi aumenta in ragione diretta della concentrazione e che la riduzione si inizia più precocemente con le soluzioni più concentrate.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali L. Pozzi, ed. *resp.*

Anno XXXI Roma, 1° Aprile 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - A. DALLA VOLTA e P. BENEDETTI: *La reazione di flocculazione (R F.) nel suo valore clinico e significato.* — II. - G. SPREMOLLA: *Sulla riattivazione biologica della reazione di Wassermann.* — III. - T. PONTANO: *Reazione di Wassermann e di Sachs-Georgi nella scarlattina.* — IV. - E. TRENTI: *Il valore clinico della reazione di Besredka nella diagnosi della tubercolosi.*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA DELLA R UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretta dal prof. G. VIOLA

La Reazione di Flocculazione (R.F.) nel suo valore clinico e significato.

Dott. ALESSANDRO DALLA VOLTA e dott. PIERO BENEDETTI, assistenti.

SOMMARIO. — I) Tecnica della Reazione di flocculazione (R. F.): la preparazione e la titolazione dell'estratto, l'allestimento e la lettura. Il valore clinico della prova e statistica. — II) I metodi recenti proposti per la siero-diagnosi della lue: R. di Meinicke (met. dell'acqua, del sale e III modif.), R. di Sachs-Georgi, R. di Dold, R. di Meinicke (T. R.), di Kodama, di Hecht, di Bruck, Sigmareazione di Dreyer e Ward, R. di Wang, di Vernes, di Kahn, di Hohn, di Gaté e Papacostas, di Arnaud, di Beccadelli, di Bauer e Eder, di Masaji Seki. — III) Le dottrine intorno al processo della flocculazione: il suo decorso, l'importanza del sistema colloidale dell'estratto, le condizioni peculiari inerenti ai sieri luetici. — IV) La Reazione di flocculazione (R. F.) nelle sue caratteristiche e nella sua importanza pratica. — Bibliografia.

I.

I primi risultati della prova di flocculazione da noi proposta come metodo siero-diagnostico per la lue sono già stati resi noti in una pubblicazione precedente a carattere preventivo (1). Fin d'allora, malgrado il numero modesto dei sieri esaminati (152), avevamo potuto asserire che la reazione presentava non solo un interesse teorico per le molte considerazioni alle quali dava luogo, ma anche un certo valore pratico per il suo comportarsi in costante accordo con la reazione di Wassermann in tutti i casi nei quali questa erasi dimostra-

ta manifestamente positiva, per l'estrema semplicità della tecnica di allestimento, per la facilità e chiarezza della lettura. In vista del dupplice interesse teorico e pratico offerto dalla nostra R. sono state proseguite le ricerche sopra un nuovo gruppo di sieri non solo nell'intento di confermare i dati raccolti intorno al carattere specifico della prova nell'applicazione clinica, ma anche di studiarne le condizioni più favorevoli per lo svolgimento, ed infine di stabilirne in confronto con i procedimenti congeneri, il meccanismo di produzione ed il significato che le odierne conoscenze possono conferirle.

Per quanto riguarda la *tecnica* della R., dobbiamo aggiungere alle norme precedentemente fissate alcuni particolari intorno alla titolazione dell'antigene ed alla lettura dei risultati. In primo luogo l'ulteriore esperienza ha confermato come seguendo il *metodo di preparazione dell'estratto* da noi indicato si ottenga sempre un antigene che, per la sua attività verso i sieri luetici, si dimostra costantemente adatto alla prova. Esso è un estratto alcoolico di cuore di cavia, che si prepara riducendo il miocardio in piccoli frammenti con l'aiuto di una forbice e lasciandolo a contatto con alcool comune nei rapporti di cc. 5 di alcool per ogni grammo di cuore, per un periodo di tempo di circa tre mesi a temperatura ambiente. Prima di separare il liquido, la miscela va posta per 48 ore in termostato a 37°; il filtrato che presenta un colorito giallo-ambra deve essere perfettamente limpido e tale rimanere in seguito; prima di essere usato deve soggiornare in ghiacciaia per alcune settimane. La R. si esegue aggiungendo a cc. 0.8 dell'antigene diluito in acqua distillata, secondo il titolo, una dose di siero, inattivato col calore a 56° per un quarto d'ora, pari a cc. 0,2: si ottiene una miscela discretamente torbida, omogenea. I tubi sono posti in termostato a 37° e dopo un intervallo di 3-4 ore si procede alla lettura. Se la R. è *positiva,* il liquido appare limpido e in sospensione si osservano abbondanti flocculi biancastri, abbastanza tenaci così da frammentarsi solo per uno scuotimento energico. Nelle 24 ore successive il liquido conserva la sua limpidità, mentre i flocculi si raccolgono naturalmente al fondo, formandovi una piccola calotta; se la R. è *negativa,* il liquido conserva lo stesso aspetto rilevabile al momento dell'aggiunta del siero all'antigene e neppure ricorrendo alla lente si può in esso svelare traccia di granuli. La R. va corredata di un controllo-siero dove, l'antigene è sostituito da egual quantità di alcool comune diluito in H_2O, secondo il rapporto nel quale erasi diluito l'antigene e di un controllo-antigene, dove il siero è sostituito da altrettanta soluzione fisiologica.

La *titolazione* dell'estratto si pratica a maturazione compiuta, diluendolo con H_2O in diverse proporzioni a partire dal rapporto 1 : 5 fino all'1 : 12, tenendo presente che la diluizione va fatta aggiungendo l'acqua all'estratto goccia a goccia e non troppo rapidamente. Si ottiene così un liquido opalino di aspetto omogeneo che può senz'altro essere adoperato. È ovvio che la determinazione del titolo si avrà cimentando l'estratto nelle diverse progressive diluizioni con uno o più sieri sicuramente sifilitici e con altri normali. Le dosi dell'antigene e del siero sono quelle che si adoperano nella prova principale. Con antigeni che abbiano raggiunto la loro completa maturazione si nota che i flocculi si formano soltanto per i sieri di individui luetici e non solo per una determinata diluizione, ma anzi entro limiti piuttosto estesi. La scelta del titolo da usare può cadere sopra qualsiasi diluizione che si dimostri attiva: in

pratica è consigliabile adottare una diluizione intermedia. Può accadare, per quanto molto di rado, che un antigene provochi la R. positiva anche di fronte a sieri di soggetti non luetici quanto esso venga diluito secondo uno dei titoli più bassi (1 : 4-1 : 5); questa evenienza è un segno di insufficiente maturazione dell'antigene. Seguendo il criterio di scelta sopradetto si evita in ogni caso la possibilità di tale inconveniente, perchè anche gli antigeni non interamente maturati, purchè diluiti in misura sufficiente, non dànno mai luogo a reazioni positive con sieri non specifici.

Nel corso delle osservazioni compiute abbiamo potuto seguire l'andamento della R. nei suoi diversi tempi; la flocculazione si effettua gradatamente in seno alla miscela siero-luetico-antigene e con una rapidità diversa nei differenti sieri. Accade infatti che in certi casi, e precisamente per i sieri più sensibili alla R., già dopo un'ora di termostato è dato rilevare una prima modificazione di aspetto del liquido che, da torbido omogeneo che era all'inizio, è diventato paragonabile ad una sospensione di finissime particelle appena apprezzabili ad occhio nudo se fortemente illuminate; in altri sieri invece questo peculiare aspetto pulverulento del liquido che precede la formazione dei fiocchi compare più tardi, e nei casi estremi anche solo dopo 6-8 ore dall'inizio della prova, come si è potuto osservare specialmente in casi di luetici in corso di cura specifica, nei quali la R. di W. era ancora positiva. Da questo primo stadio, già nettamente visibile, alla comparsa di grossi flocculi ed alla conseguente trasformazione del liquido che diventa limpido, intercede un intervallo di tempo relativamente più breve e talvolta anche soltanto di alcune diecine di minuti. Nell'intervallo fra lo stadio iniziale ed il finale si assiste al rapido progressivo accrescimento di volume dei granuli sospesi, i quali d'altra parte vanno sempre più diradandosi sì che il mestruo diviene sempre più limpido; dall'aspetto pulverulento notato si passa, attraverso un graduale agglomerarsi delle particelle, alla formazione dei fiocchi che rimangono per un certo tempo sospesi e che solo dopo qualche ora sedimentano formando una calotta biancastra a cui sovrasta il liquido limpido.

Dopo circa un anno di ricerche relative alla nostra R., siamo in grado di poter confermare interamente i risultati già resi noti, in riguardo al suo *valore clinico*. Il quale fu determinato in ogni caso ricorrendo al controllo offerto dalla R. di W. Il materiale di studio è rappresentato in questo periodo dai sieri di 1249 soggetti, affetti da malattie assai diverse tra loro e solo in piccola parte di natura luetica; infatti è consuetudine della Clinica di praticare la R. di W. sopra tutti i ricoverati; a questi sono da aggiungersi poi gli ammalati che provengono dagli Ambulatori per i quali già clinicamente erasi formulata la diagnosi od il sospetto di lue. La nostra prova di flocculazione si dimostrò in accordo con l'esito della R. di W. in un gruppo di 153 casi nei quali entrambe le reazioni furono positive. A questo gruppo appartengono i sieri di 152 soggetti che presentavano affezioni di natura luetica, nonchè il siero di un ammalato di lepra. In un secondo gruppo di 1063 casi le due reazioni diedero esito negativo, in piena conferma con i dati clinici nell'escludere la sifilide. Nei rimanenti 33 casi la R. di Floc. diede esito negativo, la R. di W. invece in essi dimostrò che i sieri avevano qualche potere di fissare il complemento, sebbene in lievissima misura; ciò erasi verificato però solo per un determinato antigene e per le dosi massimali di esso, oppure per

tutti gli antigeni cimentati, ma soltanto nelle prime ore dall'aggiunta del sistema emolitico, e cioè sotto forma di un ritardo più o meno lieve dell'emolisi. In alcuni di questi casi, nei quali la R. di W. era da giudicarsi in linea definitiva come debolmente positiva o dubbia, l'indagine anamnestica aveva concesso di stabilire trattarsi di malati di lue che erano stati per lungo tempo sottoposti a trattamento specifico intenso, oppure ancora in corso di cura. In altri casi di questo stesso gruppo trattavasi di soggetti in preda a forme morbose, per le quali l'esperienza non esclude la possibilità di riscontrare una R. di W. debolmente positiva, quali sono la tubercolosi, la malaria, il cancro viscerale, la febbre di Malta, ecc. I 1063 casi nei quali la reazione di flocculazione rispose in senso negativo, in armonia con la R. di W., danno maggior valore i risultati positivi ottenuti nei casi nei quali la natura luetica dell'affezione era accertabile anche per altra via: così che è consentito di escludere che vi siano processi morbosi atti a suscitare condizioni seriche tali da provocare flocculazioni aspecifiche. È da notare che gli individui di questo gruppo presentavano le malattie più svariate, sia acute che croniche, febbrili ed afebbrili. Fra i casi di R. positive (Floc. e R. di W.) dobbiamo contare forme luetiche per lo più viscerali (neurolue, affezioni dell'apparato cardio-vascolare, gomma dell'omento, ecc.) e nei casi con manifestazioni del periodo secondario.

Un cenno particolare merita il comportamento offerto dal siero di un soggetto leproso che presentava una forma di lepra analgesico-mutilante, con noduli multipli in corrispondenza della rima palpebrale: il siero fu sperimentato sia per la R. di W. che per la Floc. ed in tutte e due le prove si ebbe esito nettamente positivo. Questo fatto va in perfetto accordo con quanto risulta dall'esperienza: infatti dopo le ricerche di Eitner (2), che dimostrò la possibilità di applicare utilmente la R. di Bordet-Gengou per la siero-diagnosi della lepra, usando come antigene dapprima un estratto in soluz. fisiol. dei granulomi leprosi, si è osservato che i sieri dei soggetti leprosi si comportano cimentati con gli antigeni luetici ed anche con gli estratti alcoolici di organi normali allo stesso modo dei sieri degli individui affetti da lue (Slatineanu e Danielopoulo (3), Jundell, Almkvist e Sandmann) (4), così che la R. di W. nella lepra oggidì possiede per l'accertamento diagnostico un valore pari a quello che ha per la lue. Coi sieri dei leprosi Wechselmann e G. Meier (5) ottennero anche reazioni di flocculazione usando come antigene una sospensione di lecitina secondo Porges e Meier (6), oppure una soluzione di glicocolato sodico, secondo Elias, Neubauer, Porges e Salomon (7); anzi G. Meier (8) riferisce i suoi risultati in 28 casi di lepra nei quali sia la R. di W. che la Floc. secondo i metodi sopra detti ebbero esito positivo. A conclusioni diverse è giunto invece Cappelli (9) applicando ai sieri di 38 leprosi la R. di Sachs-Georgi e la R. di Meinicke (III modif.). L'A. riferisce che tali R. ebbero esito positivo in una percentuale assolutamente scarsa, tanto che crede di trovare nel loro comportamento in contrapposto a quello della R. di W. che fu positiva in due terzi dei casi circa nella lepra tuberosa ed in un terzo dei casi nell'anestetica, un dato serologico per la diagnosi differenziale tra la lepra e la sifilide.

Dobbiamo rilevare ancora il valore della nostra reazione come mezzo di accertamento diagnostico, in quanto può essere applicata anche agli *essudati*: infatti ci fu dato osservare un soggetto con R. di W. e R. di Floc. netta-

mente positive nel sangue, affetto da una lesione di un testicolo con cospicuo idrocele, lesione della quale era stata sospettata la natura luetica. La R. di W. sul liquido del versamento diede esito positivo e del pari la R. di Floc. con una dose di essudato pari a quella di solito usata per il siero. La lesione fu giudicata come un'orchite sclero-gommosa con vaginalite reattiva. Per quanto il caso riferito sia rimasto unico nella nostra esperienza, pur lascia adito a ritenere che anche negli essudati di natura specifica possa trovare utile impiego la nostra R. di Floc.

Raccogliamo nella tavola seguente i risultati finora ottenuti, computando anche quelli già riferiti nella nota preventiva:

CASI ESAMINATI N. 1250.

SIERI (1249)			ESSUDATI		
R. di Wa.	Positive: intense (++++), forti (+++), deboli (++)	153	R. di Wa	Positiva	1
R. F.	Positive		R. F.	Positiva	
R. di Wa.	Negative	1063			
R. F.	Negative				
R. di Wa.	(1) debolissime (+), dubbie (±)	33			
R. F.	Negative				

(1) *Nota* - Lievi e lievissime inibizioni dell'emolisi, oppure ritardi dell'emolisi, a dosi massimali di antigene e non per tutti gli antigeni di volta in volta adoperati.

In riguardo al valore clinico della nostra R. in base ai dati di fatto raccolti, è lecito asserire che la prova di Floc. proposta, si dimostra atta a svelare l'esistenza della sifilide nello stadio secondario e terziario in tutti i casi nei quali la R. di W. appare nettamente positiva. Pertanto la nostra R. non sembra applicabile a quei casi di soggetti luetici che hanno subìto un trattamento specifico tale da indurre modificazioni del siero sufficienti ad abbassare in misura notevole il grado di sensibilità per la R. di W. fino al punto di rispondere di fronte a quest'ultima con esiti dubbi o deboli; la R. di Floc. infatti non risulta capace di svelare quei perturbamenti di siero sui quali riposa il meccanismo di produzione della siero-diagnosi di W., qualora essi sieno in via di progredita attenuazione. Il valore clinico della R. di Floc. trova una nuova ragione di conferma nel considerare il comportamento di essa in quel gruppo di sieri che hanno risposto negativamente alla R. di W.: infatti in tale gruppo di casi abbastanza cospicuo (1063) non si è mai avuto occasione di notare il verificarsi della minima traccia di fiocchi: ciò induce a ritenere che in linea di massima si possa escludere l'evenienza di R. specifiche.

II.

Prima di trattare i problemi attinenti al meccanismo di produzione ed al significato delle reazioni di flocculazione in genere e della nostra in partico-

lare, è opportuno prendere brevemente in esame *i più recenti metodi serologici* proposti per la diagnosi della sifilide. Non riteniamo però di dover ricordare le prime ricerche che risalgono al 1907 intorno alle proprietà flocculanti dei sieri luetici, anche perchè di tali studi fu già riferito nella nostra pubblicazione citata. Ci limitiamo invece ad alcuni cenni sulle reazioni di flocculazione che si praticano usando come antigeni gli *estratti di organi*.

Nel 1917 il Meinicke (10-11) proponeva la sua prova serologica per la diagnosi della lue, fondata sopra le modificazioni globuliniche che estratti alcoolici di cuore di cavallo diluiti in H_2O erano capaci di determinare in tutti i sieri; i flocculi che si originavano da tale procedimento potevano distinguersi per una diversa resistenza da essi offerta di fronte a soluzioni saline di varia concentrazione e precisamente i sieri dei soggetti luetici davano luogo a fiocchi di maggior resistenza. Della R. di M. si conoscono *tre modificazioni*, delle quali le prime due vanno sotto il nome risp. di « metodo dell'acqua » e « metodo del sale ». Quest'ultimo importa due fasi: nella prima il siero è posto in contatto con l'antigene previamente diluito in H_2O, per 24 ore, sì da ottenere una netta flocculazione in tutti i sieri; nella seconda fase di aggiunge una soluzione salina al 2.5 % e dopo un'ora di termostato si procede alla lettura. Con questa tecnica persistono integri soltanto i flocculi ottenuti dai sieri W.-positivi. Nella terza modificazione (12-13-14) la Floc. si verifica in presenza di sale: l'antigene è diluito in soluzioni cloro-sodiche che variano dal 2.5 al 10 %, ed unito al siero: i sieri W.-neg. non flocculano, i W.-positivi, se deboli, flocculano soltanto a basse concentrazioni cloro-sodiche, se forti, anche a soluzioni saline al 10 %. Il M. trovò concordanza frà la sua e la R. di W. nel 95 % dei casi. La R. di M. è stata applicata su larga scala da un grande numero di ricercatori con risultati non sempre in accordo con quelli dell'A.; pertanto in questi ultimi anni il metodo è stato accolto nella pratica corrente, sempre però come ausiliario della R. di W., nella maggior parte dei laboratori clinici.

La R. di M. fu studiata anche presso di noi; ricordiamo il Luridiana (16) che nel riferire la sua statistica originale riporta i risultati di una serie di ricercatori stranieri che si occuparono della R. di M.; l'A. italiano sopra 324 sieri, dei quali 114 luetici, ottenne una concordanza con la R. di W. nel 91 % dei casi ed osservò come la R. di M. si dimostrasse negativa in casi di lue in cura. Trenti (17) trovò sopra 600 casi la concordanza della R. di M. con quella di W. nel 94.16 %, risultati che si avvicinano di più a quelli di Kirschner e di Segall (18) (95 %) e da Epstein e Paul (19) (94.2 %), che non a quelli che comprovano un accordo tra le due reazioni di entità notevolmente minore riferiti da Hübschmann (20) (83 %) e da Heinemann (21) (83.3 %). Vercellana (22) dopo aver riferito un altro gruppo di statistiche di ricercatori stranieri, riferisce i propri risultati che dimostrano sopra 214 sieri l'accordo fra la R. di M. e la R. di W. nel 97.38 % dei casi. Merita pure un cenno la statistica raccolta da Ruete (23) il quale aggiunge al suo contributo originale di circa 5000 casi, altri 6000 riferiti dagli AA. che eseguirono contemporaneamente la R. di W. e la R. di M. (concordanza nel 94.2 %). È da notare che quasi tutti gli AA. si riferiscono alla « terza modificazione » di Meinicke. Dal complesso dei risultati resi noti, anche oltre a quelli ricordati, e specialmente da quelli ottenuti dagli AA. tedeschi che ebbero campo di raccogliere

esperienze in copiosissimo numero — risultati che non riteniamo di esporre partitamente dato il carattere del presente studio — appare chiaro che nello ambito delle oscillazioni riferite, si deve riconoscere alla R. di M. un valore diagnostico notevole, ma non tale da consentire che detta R. possa in alcun modo applicarsi da sola in sostituzione della R. di W.; a questo convincimento giungono quasi tutti gli AA. e fra gli altri con autorità accresciuta dalla vasta esperienza il Winkler (24).

La prova serologica che dopo la R. di M. ha suscitato maggior fervore di indagini e di tentativi di applicazione alla pratica clinica è stata quella proposta nel 1918 da Sachs e Georgi (25). Fondata essa pure sul processo flocculante che si ottiene nei sieri luetici, va eseguita con un estratto alcoolico di cuore di bue aggiunto di colesterina: in ciò risiede la caratteristica precipua della R. Infatti gli AA. traevano profitto dalla nozione acquisita dall'esperimento che l'addizione di colesterina agli estratti di organi usati come antigeni per la R. di W., senza influire sulla specificità di questa, esalta la attività dei primi nel produrre quelle modificazioni fisico-chimiche nel sistema colloidale dei sieri che si traducono in una diminuzione del grado di dispersione delle globuline e si rendono manifeste con l'inibizione dell'emolisi nella R. di W. Con tal procedimento gli AA. credettero di rendere evidenti le alterazioni delle globuline nei sieri luetici sotto forma di precipitazione di fiocchi, istituendo una prova che nel suo intimo meccanismo giudicavano identica alla R. di W., differendone soltanto per il diverso modo di estrinsecarsi, poichè in questa il fenomeno dell'alterazione delle globuline diventava apprezzabile per l'adsorbimento del complemento, in quella per la produzione dei flocculi. La R. di S.-G. fu oggetto di osservazioni e di controllo oltremodo cospicuo. Tra gli AA. italiani che se ne occuparono citiamo il Moreschi (26), Pincherle (27), Marcora (28), Lombardo (29), Sestini (30), Vercellana (22), Durand (31), Rossi (32), Zuccola (33), Trenti (17). Dagli AA. stranieri, massime tedeschi, la R. di S.-G. fu ed è tuttora studiata in rapporto al suo valore clinico ed al significato. Ci limitiamo a ricordare la pubblicazione del Baumgärtel (34) il quale raccoglie i risultati ottenuti da molti osservatori che eseguirono la R. di S.-G. in via parallela con la R. di W.: la statistica dell'autore si fonda sopra 25000 casi, oltre ai 7000 che egli porta come contributo personale. L'esito delle due prove collima in media nel 90 %, con un valore massimo di 97.7 % ottenuto dal Gaethgens (35) sopra 700 casi ed uno minimo di 85.20 % riportato da Schröder (36). Inoltre citiamo il Wolf (37) che trovò un accordo tra la reazione di W. e quella di S.-G. del 90 % in 4300 sieri ed il Gloor (38) che sopra 1000 casi eseguì la R. di W., di M. e quella di S.-G. Quasi tutti gli AA. ricordati e molti altri, nell'intendimento di eliminare la possibilità di qualche R. positiva da interpretarsi come aspecifica, ebbero ragione di proporre qualche lieve modificazione di tecnica per la S.-G., specialmente per quanto riguarda le condizioni in cui deve farsi la lettura, senza portare per altro sostanziali mutamenti nei risultati pratici. Notevole è invece la modificazione di Stern e Evening (39), i quali tentarono una prova che riunisce in sè le caratteristiche tecniche sia della S.-G. che della M. e che fu applicata in 1500 casi.

Si può asserire che fino al 1921 soltanto queste due R. tennero il campo a fianco della R. di W. per la diagnosi serologica della lue. Gli studi recenti

dell'ultimo biennio sono stati diretti a semplificare i procedimenti tecnici ed a ottenere una migliore conoscenza intorno ai principî fondamentali delle R. di flocculazione. Senza per ora prospettare i problemi relativi all'essenza dei fenomeni che presiedono alla flocculazione ed alla natura dei flocculi, ci limitiamo ad esporre le reazioni proposte dagli AA. in questi ultimi tempi.

La più importante fra tutte le recenti è la prova che Dold (40-41) rese nota due anni or sono, ideata nell'intendimento di rendere visibile il decorso della reazione fin dalle prime ore del suo decorso, allo scopo di eliminare lo inconveniente della tarda lettura proprio della R. di S.-G. La R. di D. (così detta Trübungsreaktion) consiste nel rilevare la comparsa di un intorbidamento nei sieri dei soggetti sifilitici come espressione di uno stato di «subflocculazione», e si esegue mediante un processo identico a quello della R. di S.-G., usando il medesimo antig., variando soltanto le proporzioni fra siero ed estratto. Dold istituisce per ogni siero da sperimentare una prova di controllo ricorrendo all'aggiunta di formolo alla miscela siero-estratto, giacchè potè stabilire che questa sostanza impedisce la comparsa del fenomeno di precipitazione. Nella lettura che va fatta dopo 4 ore di termostato, si tien conto dell'eventuale differenza di aspetto offerta dal tubo-controllo rispetto a quello destinato alla reazione, e cioè se entrambi i tubi si presentano egualmente torbidi od egualmente limpidi, la reaz. sarà interpretata come negativa; se invece il tubo di reazione contiene un liquido più torbido di quello del tubo-controllo la reaz. è da ritenersi come positiva. Secondo l'A. la sua prova fornisce una concordanza sia con la R. di W. che con la R. di S.-G. equivalente al 94 %. La R. di D. per quanto recente, riscosse un notevole consenso come è rilevato dalla letteratura già cospicua comparsa intorno ad essa per opera di oltre 20 ricercatori per massima parte stranieri; in Italia fu studiata da Bonacorsi (43) e da Pancotto (44). In un recente lavoro di Dold (42) sono esposte le conclusioni di quanti trattarono l'argomento, che si possono per altro riassumere nel constatare che la quasi totalità degli AA. ebbe a giudicare la R. favorevolmente. Questa prova presenta caratteristiche così importanti da renderla del tutto originale anche se sotto certi aspetti offra molta somiglianza con la R. di S.-G.; per essa infatti si affaccia per la prima volta la possibilità di lettura dei risultati in uno stadio precoce, in anticipo rispetto alla comparsa dei flocculi, quale mai non era stata in precedenza prospettata; l'altra innovazione risiede nell'introduzione del controllo al formolo.

Una reazione analoga, essa pure di intorbidamento, è quella proposta da Meinicke (45-46-47) nei primi mesi del 1922; essa insieme con la precedente forma il gruppo delle così dette «Trübungsreaktionen» in contrapposto alle «Flockungsreaktionen». Il Meinicke si proponeva di rendere ancor più spedita la reaz. di Dold e all'uopo sostituì in questa all'estratto alcoolico di cuore di bue con colesterina l'antigene già usato nelle reazioni proposte in precedenza, di cuore di cavallo, previamente estratto con etere e quindi aggiunto di colesterina. In seguito osservò che l'aggiunta all'antigene di balsamo del tolù rinforzava l'intorbidamento senza diminuirne la specificità, e che si poteva senza danno abolire il controllo. La lettura si effettua dopo un'ora od al massimo due di termostato. Alcuni AA. ebbero a lodare il nuovo procedimento di M. e Sonnenschein (48) fra di essi, dopo averlo applicato usando però il controllo al formolo, proposto da Dold. In una successiva comunicazione

Meinicke e Grün (49) dànno la preferenza all'uso di estratti addizionati di balsamo, rinunciando alla colesterina e consigliano di cimentare ogni volta due antigeni, differenti fra di loro per la diversa proporzione nella quale si trovano uniti i lipoidi dell'estratto ed il balsamo: questo dettaglio di tecnica si dimostra utile perchè risulta dall'esperienza fatta, che di fronte ai differenti sieri, per rilevarne la positività ora l'uno ed ora l'altro dei due antigeni riesce meglio adatto. Infine un'ultima semplificazione è indicata da Meinicke e Grün (50) e consiste nell'uso di sieri freschi e nell'abolizione del termostato.

Altre reazioni dobbiamo ancora ricordare: Kodama (51) esegue una prova che consiste nel sovrapporre in un tubo una dose di siero inattivato (cc. 0.1) con cc. 0.5-1 del suo antigene originale: a livello della superficie di contatto compare, se la reazione è positiva, un evidente anello biancastro che si forma al più tardi in due ore a temperatura ambiente; se è negativa l'anello non si presenta, oppure soltanto in prosieguo di tempo. L'antigene di Kodama è un estratto alcoolico di cuore o di fegato di cavia, previa estrazione eterea. L'A. osservò 225 casi dei quali 71 diedero esito positivo in accordo con la R. di W.: fra i rimanenti sieri W.-negativi, 10 che presentavano una R. di K. positiva erano sospettabili clinicamente di infezione luetica. Hecht (52) propone una nuova prova nell'intento di ottenere una maggiore velocità rispetto alle altre nella precipitazione dei fiocculi per accrescere così il valore pratico della reaz. A tale scopo determina le norme rigorose che debbono essere seguite al fine di preparare un antig. particolarmente adatto a dar luogo ad una flocculazione facile ed abbondante: si tratta di un estratto alcoolico di cuore di bue da diluirsi secondo un complesso procedimento originale. Pochi mesi or sono l'A. (53) ha proposto di modificare la sua reaz. sostituendo al cloruro di sodio nella soluzione fisiologica il cloruro di calcio ed effettuando la prova in bagno d'acqua a 45°, giacchè con tale artificio riusciva ad ottenere una flocculazione ancora più rapida.

La R. di Bruck (54-55) richiede la preparazione di un estratto alcoolico di cuore umano o di cavallo che va diluito secondo una tecnica piuttosto complicata in diversi tempi successivi. La prova è allestita aggiungendo al siero inattivato soluzione cloro-sodica al 10 % ed una dose di estratto diluito. Dopo centrifugazione protratta, la miscela si presenta limpidissima ed alla superficie appare una membranella biancastra, la quale se il tubo viene agitato si frammenta e si diffonde nella massa liquida; questa se il siero è negativo assume un aspetto omogeneo, laddove se è positivo si presenta come una sospensione di minutissimi fiocculi. I vantaggi della R. di B. secondo l'A. risiedono nel comportamento costante che dimostra l'estratto preparato secondo il suo metodo, nella semplicità del processo che esclude il termostato ed ogni istrumentario ottico per la lettura, nell'assenza di quelle reazioni aspecifiche che possono talvolta verificarsi per un prolungato soggiorno in termostato ed anche a temperatura ambiente; infine nella semplicità della tecnica e nella rapidità richiesta dall'effettuarsi della reazione. Sono da citare ancora la reaz. proposta dagli AA. inglesi Dreyer e Ward (56) (« sigmareazione ») che fu sperimentata con successo anche da Perry e Lambkin (57); la reazione di Wang (58) e quella del francese Vernes (59), modificata di recente da Diacono (60), che ricorre ad un metodo colorimetrico (« sifilometria ») e che fu studiata in Italia dal Lumini (61); la reaz. di Kahn (62) che dà luogo ad una floccula-

zione appariscente e rapida mediante un estratto alcoolico di cuore previamente trattato con etere e colesterinato; più tardi Kahn (63) riducendo proporzionalmente le dosi dei partecipanti riuscì ad effettuare un micrometodo nel quale la flocculaz. è svelata dal microscopio. La R. di Kahn trovò una modificazione nel processo enunciato da Herrold (64) che ottiene una precipitazione ad anello, simile a quella della prova di Kodama.

Particolare interesse presenta ancora il metodo proposto di recente da Hohn (65) che consiste nell'estendere l'applicazione degli estratti specifici di Wassermann (estratto alc. di fegato di feto eredo-luetico) alle prove di flocculazione. L'A. a questo scopo impiega dosi di siero e di antig. che egli ritiene in base all'esperienza optimali e cioè cc. 0.25 di diluizione in soluzione fisiol. dell'estratto contro cc. 0.4 di siero inattivato; la reaz. positiva è indicata dalla comparsa dopo 24-48 ore di termostato di fiocchi meglio visibili con la lente per la scarsità della massa liquida. Di più Hohn asserisce che anche l'estratto preparato da Meinicke per la sua terza modificaz. e quello di Sachs-Georgi ed ancora quello proposto da Meinicke per la reaz. di intorbidamento, se usati secondo le dosi prescelte, dànno risultati più attendibili e specialmente importanti in certi casi di lue latente, rispetto a quelli che si ottengono seguendo le norme dettate dai rispettivi AA. nei loro procedimenti originali. Hohn d'altronde attribuisce particolare importanza alla natura specifica legata agli estratti di W. che egli usa, nonchè al processo di estrazione dei lipoidi dal fegato, ed ancora alla concentrazione cloro-sodica della diluizione dello estratto.

Oltre alle reazioni serodiagnostiche per la lue passate in rassegna nelle pagine precedenti, che si fondano sul processo della precipitazione di flocculi, sono ancora da ricordare, per quanto estranee all'obbiettivo di questa memoria, alcune altre prove che si esplicano secondo disparati meccanismi: chimici, fisici, ecc. Vogliamo alludere alla reaz. di Gaté e Papacostas (66) (formolo-gelificazione) modificata di recente da Bessemans e v. Böckel (67), studiata anche da Legar e Huchard (68) e dai tedeschi Reiner e Marton (69), come pure da autori italiani come Grasso (70), Salkind (71-72), De Villa e Ronchi (73); alla reaz. di Arnaud (74) (al benzoino) studiata anche da Danila e Stroe (75) ed in Italia da Malaguti (76); alla reazione di Beccadelli (77); alla reaz. del mastice (Bauer e Eder (78); ed infine alla reaz. di Masaji Seki (79) che si fonda su di un metodo elettro-colloidale.

Abbiamo così preso in esame le diverse reazioni serologiche che si estrinsecano mediante il fenomeno dell'intorbidamento, rispettivamente della flocculazione, senza studiarne di proposito il valore pratico, ma considerandone invece le note peculiari fondamentali al fine di raccogliere i dati di fatto che ci consentiranno di interpretare il meccanismo sul quale si fondano. Dal punto di vista generale le varie reazioni, compresavi quella da noi proposta, presentano molti aspetti in comune, il che induce a prevedere che riposino sopra condizioni strettamente affini se non identiche. I caratteri differenziali fra le diverse prove vanno ricercati più che altro nelle modificazioni che ciascun autore ha pensato di introdurre sia nella preparazione che nell'uso degli estratti di organi. Dallo studio del valore e del significato di tali modificazioni ci sarà consentito chiarire i problemi attinenti alla reazione di floccula-

zione da noi proposta, segnatamente nei riguardi della sua natura e delle sue caratteristiche.

III.

Una concezione sintetica del problema che sta a fondamento delle reazioni biologiche esposte, quale è permessa dallo stato odierno delle conoscenze, si può ottenere soltanto attraverso l'interpretazione dei fatti che risultano dall'esperienza: perciò è necessario procedere all'analisi critica dei fenomeni e delle questioni da esse generate. Nell'attuare un tale studio si presenta la possibilità di raccogliere in tre proposizioni i singoli quesiti:

1) come decorre il processo della flocculazione;

2) quale sia l'importanza del sistema colloidale costituito dall'antigene nel processo della flocculazione;

3) quali condizioni debbono riferirsi ai sieri luetici in quanto inducono la flocculazione.

Prendiamole ora in esame partitamente:

1) *Come decorre il processo della flocculazione.*

Il processo flocculante si compie attraverso una serie di fasi, delle quali si rendono visibili ad occhio nudo solamente le più progredite, e cioè quelle che si comprendono fra lo stadio dell'intorbidamento e quello della formazione di fiocchi di cospicue dimensioni. Le fasi iniziali che non si rendono apprezzabili all'occhio con mutamenti nell'aspetto dei sieri (così detta microprecipitazione), si tradiscono invece per via indiretta mediante l'uso di appropriati indicatori biologici, quale dev'essere considerato il sist. emol. nella R. di W. Nell'ulteriore decorso si giunge alla fase intermedia dell'intorbidamento, la prima che si renda visibile anche ad occhio nudo e che corrisponde ad una subflocculazione, nel senso cioè del prodursi di finissimi granuli omogeneamente sospesi in seno al liquido. Questo stadio, denominato « Trübung » dai tedeschi, è quello assunto come criterio diagnostico dell'avvenuta reaz. nelle prove di Dold e di Meinicke. Le fasi terminali della precipitaz. corrispondono alla comparsa di veri fiocculi, di dimensioni sempre maggiori ed alla loro successiva sedimentazione, quali si osservano nelle prove di Meinicke (III mod.), di Sachs-Georgi, di Hecht, di Kahn ed in quella da noi proposta.

I tre diversi momenti fissati come altrettanti punti di riferimento nel decorso della flocculazione, si svolgono durante intervalli di tempo successivi, dei quali è possibile stabilire la misura con una certa approssimazione, prescindendo dalle oscillazioni che non mancano di verificarsi nelle singole prove. La prima fase del processo si conclude nello spazio di un'ora e si estrinseca con l'adsorbimento del complemento nella R. di W. (micro-precipitaz. o precipitazione micellare); la fase seconda, dell'intorbidamento, si ottiene in genere nel periodo di due ore (R. di Dold, R. di Meinicke); la fase finale, della flocculazione, si raggiunge invece in un tempo assai variabile che va da un minimo di tre ore ad un massimo di 48 (R. di S.-G., R. di M. (III modificaz.) e la R. di Floc. da noi proposta).

Il fenomeno della flocculazione, in senso lato, può verificarsi nei sieri per tutta una serie di artifici di diversa natura e di diverso grado, i quali si equivalgono dal punto di vista del loro effetto, e cioè delle alterazioni fisicochimiche che inducono nel sistema colloidale del siero. Tali alterazioni si eser-

citano in misura variabile sopra la frazione globulinica del siero e consistono in un abbassamento del grado di dispersione delle globuline. Questo dato risulta da un complesso di note esperienze che risalgono nel loro inizio alle ricerche di Sachs e collaboratori. Le esperienze erano dirette a studiare il parallelismo intercedente fra lo stato fisico-chimico delle globuline e l'attività biologica dei sieri. Infatti si è visto che sottoponendo i sieri a svariati procedimenti artificiali, come la diluizione con acqua distillata entro determinati rapporti (Sachs e Teruuchi (80), Sachs e Altmann (81-82)); il trattamento col veleno del cobra (Omorokow (83), Ritz (84-85-86); con sospensioni bacteriche (Hirschfeld e Klinger (87)); lo scuotimento del siero (Schmidt e Liebers (88), Azzi (89)); l'aggiunta di inulina (Nathan (90), Sachs e Stalling (91)); ed ancora il trattamento con alcool etilico diluito in determinati rapporti (Dalla Volta e Benedetti (92)), non che altri diversi agenti si provocano delle alterazioni, nel senso già accennato, della struttura fisico-chimica delle globuline direttamente accertabili, talora sotto forma di semplice intorbidamento, altre volte di vera flocculaz. che inducono alla perdita del potere complementare dei sieri freschi (1). Il grado di tali modificazioni a seconda dei procedimenti usati a provocarle ed a seconda dell'intensità colla quale essi sono stati applicati, è variabile da un minimo che si rileva soltanto per mezzo degli indicatori biologici ad un massimo che corrisponde ad una vera denaturazione delle globuline. L'esperienza dimostra ancora che le reazioni biologiche dei sieri freschi sono già profondamente alterate, quando ancora in apparenza lo aspetto del siero non è che in minimo grado modificato (lieve intorbidamento). In tutte le reazioni applicate alla siero-diagnostica della lue (R. di W., R. di intorbid., R. di floc.) non è difficile scorgere un fenomeno che rientra nell'ordine di quelli accennati e cioè consistente in perturbamenti più o meno progrediti dell'equilibrio colloidale serico; se non che vi è un altro fattore da prendere in considerazione rappresentato dall'antigene. Il quale costituisce, come sarà meglio chiarito in seguito, un secondo sistema colloidale, che per essere posto in presenza del primo dà luogo a nuovi rapporti fra i due sistemi, così da indurre un'estrema complessità di reazioni e di reciproci perturbamenti. L'effetto di questi si rende manifesto nella successione dei tempi descritti in dipendenza di condizioni che è possibile distinguere in tre gruppi e che sono rappresentate: 1) dalla costituzione dell'estratto di organi in rapporto alla tecnica seguita nel prepararlo; 2) dal metodo col quale si effettua la diluizione dell'antigene; 3) dai rapporti quantitativi fra i due partecipanti alla reazione e cioè fra lipoide e siero. Nel fatto del variare questi fattori essenziali, come avviene nei vari procedimenti tecnici prescritti per ognuna delle reazioni serologiche, risiede la ragione del fatto per cui tutte le reazioni ricordate pur svolgendosi sopra un meccanismo generico comune, si presentano ciascuna corredata di un complesso di caratteristiche peculiari. Così, ad es., le caratteristiche della R. di W. che si esaurisce nella prima fase del processo flocculante, cioè quando ancora pur essendo avvenute le alterazioni fisicochimiche nel complesso sistema colloidale (siero + antigene) non è dato rilevare alcuna modificazione d'aspetto, sono condizionate dal metodo con il quale

(1) Nel nostro lavoro citato si è trattato ampiamente di tale argomento, raccogliendo la letteratura relativa.

i tre gruppi di fattori indicati trovano la loro applicazione, metodo che da altra parte non consente mai che si giunga alla comparsa dei flocculi. E con la medesima interpretazione generica è facile rendersi conto del verificarsi delle R. di intorbid. e di flocc., nelle quali, data l'appariscenza dei fenomeni che conseguono alle mutate condizioni di equilibrio fisico-chimico, si rende inutile l'uso del sistema emolitico.

2) *Quale sia l'importanza del sistema colloidale costituito dall'antigene nel processo della flocculazione.*

Fin dal 1907 il Michaelis (93) aveva osservato che un siero luetico il quale dava una R. di W. intensamente positiva nei rapporti optimali di cc. 0.0025 di siero contro cc. 0.06 di estratto di fegato di feto eredo-luetico, se messo in contatto con il medesimo estratto, ma in proporzioni ben diverse dalle precedenti (cc. 0.2 di siero e cc. 0.2 di antigene più cc. 0.9 di soluz. fisiol.), dava luogo ad una precipitazione facilmente visibile ad occhio nudo, precipitazione che, all'opposto, faceva difetto se il siero sifilitico era sostituito da uno normale. L'interpretazione del fenomeno data dall'A. si ricollegava alla teoria originale di Ehrlich allora dominante, in quanto chiamava in giuoco un meccanismo immunitario, attribuendo all'estratto di fegato funzioni di antigene, al siero funzioni di anticorpo: concetto che coincideva con quello ammesso da Wassermann a proposito della propria reazione, allora soltanto come veduta del tutto teorica, aprioristica. Col progredire delle ricerche negli anni seguenti prevalse fra gli studiosi (Sachs e Georgi, Neukirch ed altri) la convinzione che i flocculi ottenuti nei sieri mediante le prove di precipitaz. fossero da ritenersi provenienti dalle alterazioni fisico-chimiche della frazione euglobulinica del siero ed in massima parte costituiti appunto dalle globuline. Meinicke (94) (1917-1920) nello studiare il fenomeno della flocculaz. lo interpretò pensando che le globuline del siero fossero trascinate alla precipitaz. dalle sostanze lipoidee contenute nell'estratto alcoolico, ed in base a tale concetto denominò la reaz. « Lipoidbindungsreaktion ». Più tardi da ulteriori ricerche fu indotto ad attribuire maggior importanza all'intervento degli ioni clorosodici, quando istituendo la sua terza modificaz. (metodo del sale) era ricorso alle soluz. saline concentrate per differenziare i flocculi dei sieri luetici (salino-resistenti) da quelli dei sieri non luetici. Ma da successivi esperimenti fu indotto a ritenere che la teoria ionica non poteva da sola invocarsi a spiegare integralmente l'essenza del fenomeno, bensì dovevasi ammettere anche lo stabilirsi, per effetto della ionizzazione, di legami fra le globuline del siero ed i lipoidi dell'estratto, legami particolarmente tenaci nel caso dei sieri luetici, labilissimi invece nel caso dei sieri non luetici. L'A. traeva da tali sue vedute un'ipotesi applicabile a tutti i processi immunitari in genere.

Le interpretazioni accennate ebbero in seguito notevoli modificazioni che brevemente esponiamo. Kafka (95) nel 1920 applicando un procedimento cromatico al Sudan III, allo scopo di mettere in evidenza le affinità tintoriali delle sostanze costituenti i flocculi, concluse che questi risultavano in buona parte di corpi lipoidei. Mandelbaum (96) arrivò a concepire che le globuline erano escluse dal partecipare alla precipitazione e che i flocculi constavano interamente di lpioidi. Scheer (97) operando col metodo dell'estrazione eterea sui flocculi ottenuti secondo la tecnica di S.-G., venne alla conclusione che questi sono in gran parte di natura lipoidea, soltanto in piccola parte proteica (glo-

buline) associandosi così alle vedute di Meinicke. Quasi contemporaneamente Niederhoff (98) sottoponendo ad analisi chimica i flocculi ottenuti con i metodi di S.-G. e di M. (III modificazione) potè confermare che questi contengono solamente traccie di proteici, ma in massima parte, se non esclusivamente, sono costituiti da lipoidi dell'estratto (1). Secondo Sachs (99) Sahlmann (100) ed altri si dovrebbe ammettere che i flocculi sieno degli aggregati lipo-proteici, nel senso di presentare un involucro di sostanza proteica fornito dalle globuline seriche, attorno ad un nucleo lipoideo. In base a tali risultati si viene ad attribuire la massima importanza agli estratti nella costituzione dei flocculi. Orientamento questo che non appare nuovo, giacchè fin dal 1908 Sachs e Rondoni (101) hanno richiamato l'attenzione sopra l'attività degli estratti in funzione del loro stato fisico-chimico, dimostrando che non tanto importano nella pratica della R. di W. i rapporti quantitativi nella diluizione dell'antigene, quanto invece le modalità seguite nell'operare la diluizione medesima; a questa infatti è subordinato quel particolare stato colloideo da cui dipende l'attività che l'estratto esplica nella R. di W.; questo fondamentale principio si applica ancora nelle reazioni di flocculazione. (Hohn (65)). Le originali ricerche di Hohn permettono di distinguere gli estratti di fegato di feto eredo-luetico, a seconda del loro comportamento quando sono diluiti in soluzione fisiologica, in due gruppi e cioè in *labili* e *stabili*. I primi (labili) appena diluiti si dimostrano in una prima fase opalescenti e trasparenti, in seguito diventano torbidi, lattescenti: questa seconda fase si può definire come uno stato di subflocculazione (così detto « Lupenflockungsstadium ») al quale consegue dopo 20-25 minuti un progressivo aumento di volume dei granuli, fino a prodursi un vero accumulo di flocculi sotto la superficie del liquido. In contrapposto, i secondi (stabili) si conservano permanente nello stadio di subflocculazione (anche per 24 ore). Hohn vide che una parte degli estratti in commercio destinati alla R. di W. sono labili, mentre altri sono stabili; gli estratti preparati secondo i metodi prescritti sia da Meinicke che da Sachs-Georgi sono invece tutti stabili. Orbene gli estratti sono attivi agli effetti della flocculazione in questo loro stadio di subflocculazione: ne consegue che gli antigeni labili (come sono una parte di quelli in commercio per la R. di W.) non si prestano all'uso nelle prove flocculanti, perchè già spontaneamente l'antigene diluito dopo un certo tempo è suscettibile di precipitare; in contrapposto gli antigeni stabili si presentano adatti non solo per le reazioni di flocculazione, ma anche per la R. di W. Risulta dunque in modo evidente dall'orientamento attuale del pensiero degli AA. intorno al problema della flocculazione, la tendenza ad attribuire la massima importanza ai lipoidi degli estratti ed alle proprietà che assumono in dipendenza dello stato fisico-chimico in cui vengono a trovarsi per effetto della diluizione.

Di recente gli AA. cercarono di analizzare dal punto di vista chimico i componenti lipoidei dell'estratto, che risultano essere in tutti gli antigeni, sieno di fegato di feto erede-luetico oppure di altri organi, lecitina, lecitalbumina e colesterina (Klostermann) (Weissbach (102)). Quest'ultima avrebbe una parte più importante delle altre sostanze nel processo di flocculazione, ed anzi,

(1) La dimostrazione della natura lipoidea dei flocculi fu però, per la prima volta, offerta da EPSTEIN e PAUL. (Zeitschr. f. phys. Chem., 1923, Bd. 128).

secondo Hohn, gli antigeni così detti stabili presenterebbero un naturale contenuto di colesterina, corrispondente all'optimum di quantità agli effetti della flocculazione. Molti AA., a tal proposito, studiarono il valore pratico della colesterinizzazione artificiale degli estratti d'organi sia per la R. di W. sia per le R. di flocculazione: vi fu anche chi attribuì all'aggiunta di colesterina la comparsa di reazioni aspecifiche, ma Sachs (103) stabilì che esse dovevansi all'eccesso di questo lipoide, il quale trova il suo optimum di concentrazione fra 0,20 e 0,15 %, in rapporto anche con gli altri componenti dell'estratto. Intorno a tale argomento riferirono la propria esperienza sopra un ingente numero di casi anche alcuni AA. italiani (Busacchi e Collaboratori (104)).

3) *Quali condizioni debbono riferirsi ai sieri luetici in quanto inducono la flocculazione.*

Nel processo di flocculazione che si ottiene per i sieri luetici ricorrendo all'uso degli antigeni stabili, vi è una prima fase da interpretarsi come specifica ed alla quale conseguono le modificazioni di aspetto che corrispondono all'intorbidazione ed alla flocculazione. *La fase specifica* è il momento essenziale anche della R. di W., e provoca come effetto la scomparsa dell'attività complementare. Prescindendo dalle fasi succssive che intervengono nelle prove flocculanti e rivestono evidentemente il carattere di modificazioni d'ordine fisico-chimico, ci rimane da indagare per quanto oggi è consentito, la natura dei processi che si svolgono nella fase specifica in quanto suscitata da condizioni specifiche dal siero sifilitico. Il concetto di fase specifica è derivato per analogia da quanto si ritiene avvenga nei fenomeni di agglutinazione bacterica per opera dei sieri. In questi processi la comparsa della precipitazione dei conglomerati di germi è fatto secondario aspecifico, subordinato allo stabilirsi del legame specifico fra materiale agglutinabile e corpi agglutinogeni; legame che devesi alle peculiarità delle proteine proprie del bacterio ed ancora ai suoi prodotti catabolici, come le ricerche di Riemer (105), di Schiff (106) e le più recenti di Hohn (107) intorno all'influenza dei terreni di coltura sopra l'agglutinabilità delle proteine bacteriche tendono a dimostrare. Il momento primordiale da cui prendono origine le modificazioni fisico-chimiche che si estrinsecano con la comparsa dei fiocchi (fase aspecifica), analogamente a quanto avviene nelle R. immunitarie accennate, va ricercato quindi nelle peculiarità dei sieri luetici, alle quali si attribuisce la facoltà di dar luogo alla fase specifica.

Senza pretendere di seguire storicamente lo sviluppo delle idee degli AA. intorno a tale argomento, ricorderemo in primo luogo le ipotesi fondate sui meccanismi immunitari intesi nel senso della dottrina di Ehrlich che ammetetvano nei sieri luetici la presenza di auto-anticorpi generati dei prodotti della distruzione cellulare, suscitata dal virus specifico (Citron (108)) mentre Bruck e Stern (109) sostenevano il verificarsi di un aumento dei lipoidi di origine tissulare nel sangue dei luetici. In seguito si manifestò la tendenza ad attribuire le proprietà specifiche dei sieri luetici alle globuline: alcuni AA. diedero importanza ad un carattere proprio di queste, la termostabilità (a 56°), mentre è noto che le globuline dei sieri normali sono termolabili, e cioè perdono con il riscaldamento (a 56°) la facoltà di distruggere il complemento. Interessanti sono a questo proposito le esperienze di Hirschfeld e Klinger (110), che riuscirono a trasformare un siero W-negativo in W-positivo ricor-

rendo ad artifici diversi atti a diminuire il grado di dispersione delle globuline; all'opposto ciò era impossibile con sieri previamente riscaldati a 56°. Bauer e Hirsch (111) annettono importanza ad uno stato diverso dal normale delle globuline dei sieri luetici, senza precisare di più.

Oltre che dal punto di vista qualitativo le caratteristiche delle proteine in genere e delle globuline in particolare del siero luetico, furono studiate anche dal lato quantitativo. Noguchi (112), ad es., ritiene che nei sieri luetici si abbia un aumento delle globuline, che scompare per effetto dei prodotti arsenobenzolici, mentre secondo v. Dungern (113) sarebbero aumentate le sieralbumine. Widal, Joltrain e Benard (114) riconobbero nei sieri sifilitici un indice refrattrometrico più elevato che di norma, il che è negato da Vernes e Marchandier (115). Misch (116) si associa all'opinione di un aumento della frazione albuminica, mentre Bory (117) ritiene coesistere anche un aumento della globulinica, fatto ammesso anche da Heller (118) congiunto con una certa modificazione qualitativa di essa, che appunto ne spiegherebbe la più facile precipitabilità nei sieri sifilitici; Weissbach (119) invece non trova alcuna modificazione quantitativa delle globuline nei sieri sifilitici. Le condizioni accennate in merito alle differenze quantitative proprie delle proteine dei sieri luetici, trovano conferma in più recenti dati sperimentali che tendono a dimostrare che il quoziente albumina: globulina nel siero di sangue, si modifica a svantaggio dell'albumina in tutta una serie di processi morbosi dove si ha la produzione di tossine, oppure di materiali provenienti dalla disgregazione tissulare, ad es., nelle forme di sifilide, tubercolosi, carcinoma, in malattie febbrili acute, come la polmonite, ecc.

In questi casi con l'aumento relativo della frazione globulina si determina anche quell'alterazione del grado di dispersione delle globuline che dà luogo allo stato di «*labilità colloidale*» (v. Öttingen (120)). La labilità colloidale si manifesta nell'accresciuta facilità di flocculare in dipendenza della diminuita *azione protettiva* che sulle globuline eserciterebbe in senso fisico-chimico la frazione albuminica. È su questo principio che si fondano le diverse reazioni colloido-chimiche del liquor cerebro-spinale di Lange, Jakobstahl e Kafka, Nonne-Appelt, Pandy, Weichbrodt. E così pure la reazione applicata da Daràny (121-122) al siero di sangue e proposta per un certo suo valore clinico in molti stati patologici ed anche per la diagnosi di gravidanza; di recente Krömeke (123) confermò il valore diagnostico della R. di Daràniy per la lue. A proposito dell'abnorme labilità globulinica nelle forme infettive febbrili e nei tumori maligni ed anche nella gravidanza fisiologica il Rondoni (124) pensa che esagerandosi nell'organismo la disgregazione cellulare e penetrando in circolo cellule caduche e anormali suscettibili di rapido disfacimento, si vadano accumulando nel sangue particelle proteiche più grosse delle normali, epperò in un grado di dispersione meno avanzato, come il fibrinogeno e così pure le euglobuline, che secondo le vedute di Herzfeld e Klinger (125) non sarebbero che stadi anteriori alle albumine che rappresentano i corpi proteici a massima dispersione: le proteine meno disperse e più grosse sono naturalmente le più labili.

Nello stesso tempo un'altra corrente di idee tendeva a riferire ai lipoidi del siero le proprietà specifiche della lue. Wassermann stesso (126-127) modi

ficando alquanto la sua dottrina originaria, pur senza rinunciare al concetto tradizionale che il problema dell'inattivazione del complemento è da intendersi nel senso di una reazione immunitaria tra antigene ed anticorpo, attribuisce ai lipoidi provenienti dall'alterato ricambio dei tessuti durante l'infezione luetica, lipoidi diversi dal normale per quantità e qualità, la funzione di provocare la comparsa di autoanticorpi specifici, di natura proteica (sostanza di W.), i quali si legano in presenza di complemento ai lipoidi dell'antigene per formare l'aggregato di Wassermann. Peritz (128) fra i lipoidi del siero sifilitico, che trovò aumentati, dà importanza speciale alla lecitina, mentre vi è chi attribuisce maggior valore alla colesterina (Röhmann (129)). Kundson, Ordway e Ferguson (130) trovano diminuiti gli esteri colesterinici, mentre è inalterata nei sieri luetici la colesterina libera, Graetz (131) invece non rileva alcun costante comportamento del tasso di questa sostanza nel sangue dei sifilitici. Singolare fra tutte è l'ipotesi sostenuta da Rabinowitch (132), il quale ammette come effetto del virus sifilitico la scomparsa di una sostanza componente del siero normale senza precisarne la natura. Una serie di AA., Embden e Much (133), Mahlo (134), Much e Schmidt (135), Bachmann (136) hanno creduto di vedere nei sieri luetici un aumento di aminoacidi, interpretabile come derivante dall'esaltata disgregazione cellulare, alla quale si connetterebbero le alterazioni seriche specifiche per la lue. Marcialis (137) anzi, seguendo queste direttive, sarebbe riuscito ad ottenere la trasformazione di un siero W-negativo in W-positivo mercè l'aggiunta di glicocolla.

L'indirizzo nuovo, e del tutto fisico-chimico, fu assunto da altri AA. fra i quali ricordiamo il Copaczewsky (138) che, studiando il comportamento della tensione superficiale e della viscosità nei sieri normali e nei luetici, avrebbe constatato in questi l'aumento della tensione superficiale, mentre la viscosità appare diminuita, ciò vale per l'A. a dar ragione dell'esaltata tendenza a precipitare nei sieri W-positivi. Se la maggior parte degli AA. si è limitata a ricercare il meccanismo delle reazioni serologiche per la lue in proprietà legate ai costituenti proteici e lipoidei del siero, vi fu però chi, partendo dal presupposto dell'importanza degli elettrolitri nell'attività dei colloidi, imprese a studiare il comportamento dei sali nei sieri luetici e ne determinò la caratteristica costante in un aumento notevole del contenuto in calcio; il quale a dosi piccole, rende più facilmente precipitabili i colloidi del siero e ne determina la flocculazione in presenza dei colloidi dell'antigene, i quali d'altra parte sono molto più sensibili all'azione del calcio. Aggiungendo tale sostanza, l'A. sarebbe riuscito a rendere positive sia la R. di W. che le R di flocculazione (R. di M., R. di S.-G.) usando sieri normali (Pietravalle (139)).

Nuovi contributi alla teorica della serologia della sifilide di recente sono stati portati dagli interessanti studi elettrobiologici. Come abbiamo già avuto occasione di ricordare, le analisi chimiche eseguite sopra il materiale precipitato nelle varie prove di flocculazione hanno stabilito che i fiocchi si compongono in grande prevalenza di sostanze lipoidee (lecitina, lecitalbumina, colesterina) provenienti dall'estratto di organi. Se pertanto non è escluso in modo assoluto che nella compagine dei flocculi entri qualche corpo appartenente al siero luetico, si può affermare che in essi non sono dimostrabili sostanze di natura proteica (Epstein e Paul (140), Niederhoff (98), Lieb (141)); sono adunque i lipoidi dell'estratto il substrato essenziale dei flocculi.

Dal punto di vista chimico-fisico si tratta quindi di determinare le condizioni legate ai sieri luetici in quanto provocano la flocculazione dell'antigene. Quest'ultimo rappresenta un così detto *dispersoide lipoideo*, nel quale i rapporti di tensione superficiale e di tensione osmotica condizionano uno stato di equilibrio particolarmente labile e favorevole quindi dato il grado di dispersione, al prodursi per l'intervento del siero luetico, della flocculazione. Neubauer e Porges (142) dimostrarono che una sospensione di colesterina o di leticina è dotata di proprietà elettro-chimiche di tale natura da ottenersi per azione degli acidi o dei sali dei metalli alcalini, alcalinoterrosi e pesanti una convezione anodica, che ne svela la carica elettrica negativa. Ora, tenendo presente che i sieri luetici diminuiscono il grado di dispersione del dispersoide lipoideo fino alla flocculazione, mentre i sieri non luetici agiscono, all'opposto, nel senso di inibire la precipitazione spontanea, e cioè aumentandone il grado di dispersione, è da supporre che i primi contengano componenti che ne determinano la carica positiva, la quale è da considerarsi la causa del potere flocculante esercitato dai sieri luetici sopra il dispersoide lipoideo. Il siero luetico infatti, aggiunto all'antigene, riduce a zero quella differenza di potenzialità elettrico esistente fra particelle lipoidee (così detta fase dispersa) e mezzo di dispersione, che garantisce la stabilità del dispersoide: in altre parole annullando la carica delle particelle lipoidee ne provoca la caduta. Una conferma di queste vedute si trova nei risultati di Seki, già ricordati a proposito della R. ultramicroscopica da lui proposta: l'A. osservò una diminuzione della corrente migratoria del lipoide verso l'anode per opera dei sieri luetici, mentre ciò non accadeva per i normali (Seki e Kosaka (143)) Epstein, Paul e Lorenz (144) documentarono la teoria elettrobiologica sopra accennata con una serie di rigorose esperienze mediante l'elettroforesi, servendosi del dispersoide lipoideo ottenuto con la diluizione dell'estratto di Meinicke sia in H_2O che in soluzione clorosodica al 2-3 %. I medesimi AA. hanno incorso ricerche rivolte a precisare la natura dei componenti del siero che intervengono nel processo elettrobiologico della flocculazione quali portatori della carica positiva ed a isolarli e determinarne sperimentalmente il comportamento.

In un campo di ricerche del tutto diverse stanno gli esperimenti di Rondoni (145) il quale cercò di differenziare i sieri luetici dai normali, studiandone il *comportamento polarimetrico*: i sieri luetici deviano la luce polarizzata, sempre in senso levogiro, ma secondo un valore più elevato dei normali, proprietà che rimane, sebbene ridotta, anche dopo la separazione delle globuline con il solfato d'ammonio. Ciò dimostrerebbe che le condizioni specifiche dei sieri luetici non risiederebbero come altri AA. sostengono, soltanto nelle modificazioni della frazione globulinica, ma anche nella presenza di altri corpi otticamente attivi, come lo sono molti polipeptidi, provenienti dalla disintegrazione della molecola proteica: in questo Rondoni si avvicina alle idee di Herzfeld e Klinger (125) che attribuiscono il carattere specifico dei sieri luetici al contenuto di speciali aminoacidi condizionanti la labilità colloidale.

Dai dati riferiti risulta quella che si può definire l'evoluzione delle dottrine sull'intimo meccanismo delle prove serologiche di flocculazione. Le idee degli AA. che hanno seguito il progredire delle conoscenze dedotte dall'esperimento, mentre in primo tempo mostravano la tendenza di attribuire ai componenti

del siero la massima importanza nel partecipare direttamente alla costituzione del materiale flocculante, assunsero un orientamento del tutto diverso quando fu dimostrato che nei fiocculi si raccolgono quasi in totalità se non esclusivamente, le sostanze lipoidee di pertinenza dell'estratto, riservando al siero luetico la funzione specifica di « primum movens » di tutte le modificazioni fisicochimiche culminanti nel fenomeno della caduta dei fiocchi.

IV.

La reazione da noi proposta (R. F.) in confronto alle prove congeneri, di cui si è discorso, presenta alcune caratteristiche che prendiamo in esame per determinarne il valore ed il significato in quanto conferiscono alla reazione medesima una sua propria individualità, come altrove abbiamo già avuto occasione di rilevare (147).

La prima nota differenziale fra la nostra e tutte le altre prove risiede nel metodo di preparazione dell'estratto; questo, contrariamente a quelli usati dai diversi AA., che richiedono per lo più procedimenti piuttosto indaginosi e spesso complicati, si ottiene, come si è detto, secondo una tecnica semplicissima. A questo proposito meritano di essere rilevate le condizioni nelle quali si effettua l'estrazione dei lipoidi dai frammenti di miocardio di cavia, da noi prescelto, mediante l'alcool comune, e cioè a temperatura ambiente e per un contatto di lunga durata, di circa tre mesi. In questi particolari è da riconoscersi, non solo un sostanziale divario dai metodi prescritti dagli AA., ma ancora un argomento per dare ragione dell'attività esplicata dal nostro antigene. Vi è anche un carattere fisico che importa come elemento differenziale: l'antigene da noi preparato, dopo la filtrazione, presenta un colorito giallo-ambra ben manifesto, mentre gli estratti in commercio di cuore di cavia (Istituto Sieroter. e Vaccinog. di Berna e I. S. M.) sono incolori, così pure l'estratto originale di Sachs-Georgi e quelli ottenuti col metodo di Meinicke. Inoltre per conferire al nostro estratto il grado richiesto di sensibilità, non è necessario ricorrere all'aggiunta della colesterina, nè al trattamento preventivo con etere, come si pratica invece per gli antigeni rispettivi di Sachs-Georgi e di Meinicke. La possibilità di evitare questi artifici rende molto più agevole la preparazione dell'estratto, e da ciò deriva un notevole vantaggio di ordine pratico, e permette di ottenere un antigene nel quale anche per il lungo periodo richiesto dall'estrazione alcoolica dei lipoidi, è da presumersi sia contenuto un elevato tasso di queste sostanze, per nulla alterate in senso qualitativo.

Il secondo carattere offerto dalla nostra prova consiste nella diluizione dell'estratto con acqua distillata. Non risulta essere stata proposta alcuna reazione congenere, nella quale si fosse applicato questo metodo, se si eccettua il primo proposto da Meinicke (cosidetto metodo dell'acqua); senonchè, anche prescindendo dalla diversa tecnica seguita da questo A. nella preparazione dell'antigene, è da tener conto che M. otteneva col suo metodo dell'acqua, la flocculazione solo nei sieri W-negativi e dopo un periodo di 16 ore in media dall'aggiunta di una seconda dose di acqua distillata alla miscela siero-antigene, mentre i sieri W-positivi non offrivano che un intorbidamento blu-grigio. Non è chi non veda quindi nel metodo dell'acqua di Meinicke, subito dopo del resto modificato in quello del sale, chè il primo erasi dimostrato del tutto privo di valore, un'analogia nei riguardi della reazione da noi proposta soltanto ap-

parente e limitata al metodo di diluizione dell'antigene. Nelle prove proposte in seguito da Meinicke (metodo del sale e III modificazione) il cloruro di sodio costituisce invece uno dei partecipanti fondamentali della reazione. Resta confermato così che la R. F. contiene elementi del tutto originali in paragone alle altre congeneri, sopratutto nei riguardi dell'estratto sotto il doppio punto di vista dalla sua costituzione come estratto alcoolico di organo e della sua attività come antigene una volta diluito in acqua distillata.

Abbiamo voluto pertanto anche concretare il comportamento del nostro estratto alla stregua delle conclusioni, già ricordate nelle pagine precedenti, di recente esposte da Hohn. Le ricerche da noi fatte in questo senso hanno dimostrato che anche il nostro antigene diluito secondo la tecnica di Hohn, e cioè in soluzione fisiologica, dà luogo allo stato di subflocculazione permanente e quindi va posto fra gli estratti cosidetti stabili, e cioè fra quelli che si prestano sia nella R. di Wassermann che in quelle di flocculazione. Orbene il nostro antigene (estratto alcoolico di cuore di cavia preparato secondo la tecnica descritta) fu da noi più volte usato nella R. di W. secondo il metodo classico, e si mostrò non solo attivo, ma in confronto con altri, sia di fegato di feto eredo-luetico, sia ottenuti da organi normali (cuore di bue, di cavallo, ecc.) dotato di elevata sensibilità specifica. Di più abbiamo potuto osservare che il nostro estratto è suscettibile di venire adoperato tanto nella R. di W. (diluito, s'intende, in soluzione fisiologica), sia nelle reazioni di flocculazione (diluito, secondo la tecnica indicata, in acqua distillata) nei medesimi rapporti quantitativi rispetto al siero. Infatti mentre nella R. di W. siamo ricorsi, come di consueto, alla dose di cc. 0,40 di diluizione dell'antigene (in soluzione fisiologica) contro cc. 0,1 di siero, nella R. di Flocc. viene cimentata la dose di cc. 0,80 della stessa diluizione di estratto (in acqua distillata) contro cc. 0,2 di siero. Osservazione che appare interessante in confronto alle conclusioni a cui pervenne Hohn nello studio della R. da lui proposta, già ricordata: l'A. afferma che la differenza sostanziale fra la R. di W. e la R. di Flocc., che egli esegue mediante lo stesso antigene specifico (estratto di fegato di feto eredo-luetico) impiegato per la R. di W., risiede nella differenza dei rapporti quantitativi che intercedono tra siero e antigene: nella R. di W. l'A. fa intervenire di fronte ad 1 unità di siero, 1 unità di antigene, nella sua R. di Flocc. invece i due componenti debbono entrare nei rapporti di 8 unità di siero contro 1 unità di estratto. È degno di rilievo dunque l'eccesso di siero ritenuto necessario per l'effettuarsi della R. di flocculazione proposta da Hohn.

Le condizioni richieste dal procedimento di Hohn al fine di applicare lo stesso antigene alla R. di W. ed alla R. di Flocc. differiscono essenzialmente da quelle da noi osservate con l'uso del nostro estratto nelle due reazioni. Infatti mentre l'A. per la dose medesima di antigene che impiega nella R. di W. è costretto ad elevare 8 volte la dose di siero, con l'uso del nostro estratto è possibile mantenere invariati i rapporti di quantità fra antigene e siero in ambedue le reazioni. La spiegazione del fatto che ci consente, secondo il nostro procedimento, di usare, contrariamente ad Hohn, la medesima dose di siero sia nella W. che nella R. di Flocc., sembra potersi ricercare, prescindendo dalle proprietà inerenti all'estratto, nel metodo che sogliamo seguire nella diluizione dell'estratto medesimo per la reazione di flocculazione, e cioè nell'uso dell'acqua distillata in luogo della soluzione fisiol. impiegata da Hohn. Infatti

l'attività dell'estratto è strettamente connessa allo stato fisico-chimico che si istituisce mediante la diluizione, in quanto essa induce una sospensione di granuli lipoidei di un determinato ordine di grandezza, ossia in uno stato di dispersione tale da rendersi manifesto sotto un particolare aspetto (subflocculazione). Hohn nel diluire sia l'estratto di W. che quelli di M. e di S.-G. mediante soluz. fisiol. ha notato che l'optimum di attività della miscela nella R. di Flocc. è raggiunto quando la miscela è torbida, lattescente (Lupenflockungsstadium); ricorrendo alla diluizione in acqua distillata, invece, come noi abbiamo fatto per il nostro antigene, si ottiene una miscela altrettanto attiva per l'effetto flocculante, pur non presentando quell'aspetto torbido al quale Hohn attribuisce singolare efficienza. D'altra parte l'A. precisando i momenti essenziali nel determinarsi di questo particolare stato di intorbidamento corrispondente ad un grado di dispersione dei lipoidi tale da determinare la flocculazione per l'aggiunta del siero luetico, pone in rilievo la grande importanza della concentrazione cloro-sodica, che deve anzi essere determinata nel suo optimum per ogni singolo estratto, al fine di ottenerne una diluizione equivalente a quello stato di equilibrio fisico-chimico relativamente stabile, ma dotato di un grado di labilità tale da essere assai vicino alla flocculazione spontanea; per questa via si raggiunge, secondo Hohn, la maggior sensibilità della miscela.

In accordo a tali vedute abbiamo sperimentato la nostra R. diluendo lo estratto anche in soluz. fisiol.: si rilevarono così due fatti: 1) la possibilità di ottenere una miscela di aspetto diverso da quello che presenta l'estratto diluito in acqua distillata e cioè non più soltanto opalino, ma veramente torbido e lattescente come quello richiesto da Hohn; 2) la possibilità di ottenere la flocculazione con i sieri luetici anche con tale miscela (in soluz. fisiol.), ma solo entro limiti assai più ristretti di quelli che consente la flocculazione se l'estratto è diluito in H_2O. Infatti, mentre per quest'ultima miscela si ottengono i fiocchi elevando il titolo della diluizione anche a valori doppi di quelli praticamente consigliati dalla titolazione preliminare dell'estratto, per la miscela con soluzione fisiol. invece esiste un solo titolo veramente adeguato, non solo, ma si rende necessario modificare i rapporti quantitativi tra le dosi del siero e dell'antigene a favore del primo. Da questi dati, se sembra di poter confermare il concetto di Hohn, e cioè che la presenza del sale nelle sospensioni lipoidee sostenga una parte importante, purchè in determinata concentrazione, d'altra parte risulta pure evidente *l'azione favorevole dell'acqua distillata nel processo della flocculazione*, interpretabile in quanto l'H_2O vale a preparare quello stato di sospensione lipoidea che condiziona l'attività dello estratto per il determinarsi della flocculazione in contatto col siero sifilitico. Non escludiamo pertanto con questo che l'azione dell'H_2O non possa anche dirigersi modificando l'equilibrio fisico-chimico delle globuline seriche ed anche in questo senso intervenire direttamente nel meccanismo di produzione.

Ci rimane ora da considerare il valore clinico della R. F. nei confronti con le prove consimili. Gli AA. che si preoccuparono di stabilire i limiti entro i quali è possibile applicare alla diagnosi serologica della lue, le singole reazioni di flocculazione da loro prese in esame, erano diretti dall'intento di decidere se l'uno o l'altro di questi procedimenti, relativamente semplici e di rapida esecuzione, potesse nella pratica sostituire la R. di W., per la quale si richiede

invece la disponibilità di mezzi non accessibili alla maggior parte dei medici. Gli AA. stabilirono pertanto, mediante ricerche comparative sopra materiale vario e copioso, la percentuale di concordanze fra l'esito delle singole reazioni di flocc. e l'esito della R. di W., assumendo quest'ultima come prova-testo e trovarono valori oscillanti intorno al 90-95 %, come appare da quei risultati che abbiamo riferito, tra i molti registrati nella poderosa letteratura che concerne l'argomento. Prescindendo dalle oscillazioni di piccola entità che presentano le singole statistiche, si può asserire che tutte le reazioni di flocculazione sperimentate si equivalgono fra di loro dal lato clinico in rapporto alla R. di W., mentre differiscono dal punto di vista della praticità.

In riguardo al problema fondamentale se fra di esse ne esista qualcuna suscettibile di venir proposta per sostituire in tutti i casi la R. di Wassermann, come qualche entusiasta credette di poter affermare (citiamo la « fin du Wassermann » proclamata a proposito della R. di Vernes da Heloin), è da convenire in accordo con la quasi totalità degli AA., nel rispondere recisamente in senso negativo. E non tanto per il divario espresso in senso quantitativo dalle numerose statistiche (in media 5-10 %) fra i risultati delle singole reaz. di flocculazione nei confronti colla R. di W. — in parte forse interpretabili nel senso che anche la R. di W. può dare esito positivo in certi casi, sebbene rari, nei quali la sifilide è da escludersi — quanto piuttosto per la minore sensibilità che tutte le reazioni di flocculazione di fronte alla R. di W. dimostrano nello svelare quei gradi lievi di positività che si possono incontrare nei sieri di soggetti luetici, ma in corso di cura specifica o da qualche tempo curati: in questo senso la R. di W. manifesta la sua indiscussa superiorità su tutte le altre prove e può offrire ad un tecnico provetto elementi preziosi per apprezzare condizioni serologiche assai attenuate e spesso di difficile interpretazione diagnostica. Nel caso particolare della nostra R. F., già ne abbiamo precisato il comportamento in confronto con la R. di W., notando però come dall'esperienza finora raccolta non si sia verificato alcun caso di reazione aspecifica, salvo il caso di lebbra, contrariamente a quanto hanno dovuto lamentare molti osservatori per le altre reazioni.

Ci rimane ancora da ricercare se dal punto di vista della praticità tecnica la R. F. possa essere prescelta tra le altre reazioni di flocculazione; riteniamo di poter accordarle senz'altro tale preferenza. Infatti i vantaggi che sotto questo riguardo essa presenta sono bene evidenti dall'esposizione fatta nelle pagine che precedono, e si possono riassumere segnalando la facilità di preparazione dell'estratto, la costanza con la quale esso reagisce, la semplicità di allestimento della prova, che richiede una piccola quantità di siero, il breve intervallo di tempo nel quale la R. F. si effettua, ed infine la chiarezza della lettura, che non offre mai alcun motivo di dubbio.

Dopo quanto si è detto, se la R. F. come le altre congeneri, rappresenta un valido sussidio per la R. di W. e nello stesso tempo un controllo, così da rendere consigliabile in linea di massima l'esecuzione contemporanea delle due reazioni nella pratica corrente di laboratorio, tuttavia è lecito riconoscere la possibilità che la reazione di flocculazione venga applicata da sola, per quanto limitatamente, come mezzo siero-diagnostico per la sifilide e precisamente in tutti quei casi nei quali si verifichi l'una o l'altra delle seguenti evenienze: 1) se

l'esame clinico (anamnesi e dati obbiettivi) permette di assodare l'esistenza della lue; 2) se l'esame clinico, all'opposto, esclude decisamente l'infezione sifilitica: in tutti i casi sospetti, dal lato clinico, nei quali l'accertamento diagnostico abbia una particolare importanza, è opportuno invece associare alla R. F. la R. di W.

È da notare infine che la R. F., come le altre prove fondate sul medesimo processo, può trovare utile applicazione in quei casi, nei quali la R. di W. non può essere praticata per varie ragioni; ad es., quando i sieri abbiano proprietà autotrope anticomplementari oppure quando presentino proprietà emoagglutinanti, come avviene secondo quanto uno di noi (Dalla Volta) (147) ha dimostrato prodursi nei sieri di soggetti, che abbiano ricevuto per via parenterale grandi quantità di siero di cavallo, in coincidenza con l'esplosione della malattia da siero.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno continuato lo studio della reazione di flocculazione (R. F.) già da loro proposta, sopra un materiale clinico di circa mille casi. I risultati ottenuti confermano quelli già pubblicati e dimostrano la concordanza della R. F. con la R. di W. in tutti i casi di sifilide secondaria e terziaria. Hanno potuto applicare la R. F. anche agli essudati di natura luetica, con esito favorevole. La R. F. però si è dimostrata inadatta, ma non sempre, a svelare le minime modificazioni serologiche ancora apprezzabili con la R. di W. sotto forma di un resto transitorio dell'emolisi o di inibizioni parziali o lievissime, nei casi di individui sifilitici in cura o già lungamente curati. La R. F. non ha mai dato esito positivo, in casi che non fossero di lue, fatta eccezione per un siero di lebbroso, nel quale anche la R. di W. è stata intensamente positiva.

La tecnica della R. F. consiste nel mettere in contatto cc. 0.2 di siero, riscaldato a 56° per un quarto d'ora, con cc. 0.8 di diluizione (secondo il titolo) in acqua distillata dell'estratto alcoolico di cuore di cavia ottenuto secondo una preparazione originale. A reazione positiva, dopo 3-6 ore di termostato si osserva un'evidente formazione di fiocculi sospesi nel mestruo divenuto limpido; a reazione negativa, la miscela conserva l'aspetto torbido iniziale.

Gli AA. quindi studiarono il significato della R. F. alla stregua delle altre reazioni congeneri, passando in rassegna tutti i metodi serologici più recenti per la diagnosi della sifilide e le relative concezioni dottrinali emesse dagli AA. Hanno potuto stabilire che tutte le prove di flocculazione riposano sopra un meccanismo genetico comune, di carattere fisico-chimico; nel quale somma importanza devesi attribuire al dispersoide lipoideo rappresentato dall'estratto di organo diluito, mentre il siero interviene come causa efficiente della precipitazione in fiocculi delle sostanze lipoidee contenute nell'estratto medesimo: il fenomeno flocculante sarebbe provocato dall'abolizione di quella differenza di potenziale elettrico fra il mezzo di sospensione e le particelle di lipoide che condiziona il loro grado di dispersione. Alla stregua di questo concetto interpretano la particolare attività dell'antigene da loro preparato secondo un semplice procedimento originale, sia per il metodo seguito nell'estra-

zione dei lipoidi dal cuore di cavia, sia per quello della diluizione dell'estratto in acqua distillata. In questi due dettagli sono ancora da riconoscersi le caratteristiche peculiari della R. F., che viene così a differenziarsi nettamente da tutte le prove analoghe, acquistando una sua propria individualità. Infine gli AA. confermano i vantaggi che la R. F. presenta dal lato dell'esecuzione pratica sopra le altre reazioni in uso.

BIBLIOGRAFIA.

1. Dalla Volta e Benedetti. Policlinico, Sez. Med., fasc. III, 1923.
2. Eitner. Cit. da Jadassohn in Kolle u. Wassermann, Hand. d. path. Mikr., Bd. V Jena, 1913.
3. Slatinéanu e Danielopulo. Ibidem.
4. Jundell, Almkvist e Sandmann. Ibidem.
5. Wechselmann e G. Meier. Ibidem.
6. Porges e Meier. Berl. klin. Woch., n. 15, 1908.
7. Elias, Neubauer, Porges e Salomon. Wien. klin. Woch., n. 18, 1908.
8. G. Meier. Cit. da Jadassohn.
9. Cappelli. Giorn. It. d. mal. ven. e pelle, 1923, pag. 546.
10. Meinicke. Berl. klin. Woch., n. 25, 1917.
11. Meinicke. Ibidem, n. 4, 1918.
12. Meinicke. Münch. med. Woch., n. 49, 1918.
13. Meinicke. Deut. med. Woch., n. 7, 1919.
14. Meinicke. Zschf. f. Immf., Bd. 28, H. 3-5, 1919.
15. Meinicke. Münch. med. Woch., n. 33, 1919.
16. Luridiana. Haemat., 1921, pag. 228.
17. Trenti. Policlinico, Sez. Prat., fasc. 33, 1923.
18. Kischner e Segall. Cit. da Trenti.
19. Epstein e Paul. Cit. da Trenti.
20. Huebschmann. Münch. med. Woch., n. 9, 1920.
21. Heinemann. Cit. da Trenti.
22. Vercellana. Giorn. di Clin. med., fasc. 13-14, 1921
23. Ruete. Münch. med. Woch., n. 3, 1922.
24. Winkler. Med. Klin., n. 4, 1922.
25. Sachs e Georgi. Med. Klin., n. 33, 1918.
26. Moreschi. Haemat., 1920, pag. 222.
27. Pincherle P. Policlinico, Sez. Prat., fasc. 36, 1920
28. Marcora. Policlinico, Sez. Prat., fasc. 40, 1920.
29. Lombardo. Ann. d. Clin. med., fasc. 4, 1921.
30. Sestini. Riv. crit. d. Clin. med., fasc. 31, 1921.
31. Durand. Cit. da Trenti.
32. Rossi. Path., 1921, pag. 312.
33. Zuccòla. Policlinico, Sez. Prat., fasc. 46, 1920.
34. Baumgaertel. Münch. med. Woch., n. 15, 1920.
35. Gaethgens. Ibidem, n. 33, 1919.
36. Schroeder. Med. Klin., n. 21, 1919.
37. Wolf. Schweiz. med. Woch., n. 5, 1922.
38. Gloor. Ibidem, n. 24, 1920.
39. Stern e Evening. Dermat. Woch., n. 10, 1922
40. Dold. Med. Klin., n. 31, 1921.
41. Dold. Deut. med. Woch., n. 43, 1921.
42. Dold. Klin. Woch., n. 35-36, 1923.
43. Bonacorsi. Giorn. d. Clin. med., fasc. 9, 1922.
44. Pancotto. Ibidem, n. 3, 1922.
45. Meinicke. Deut. med. Woch., n. 7, 1922.
46. Meinicke. Ibidem, n. 12, 1922.
47. Meinicke. Münch. med. Woch., n. 15, 1923.
48. Sonnenschein. Ibidem, n. 21, 1923.
49. Meinicke e Grün. Deut. med. Woch., n. 2, 1923.
50. Meinicke e Grün. Ibidem, n. 19, 1923.
51. Kodama. Zentrblt. f. Bakt. Parasit. u. Infektionskrenk. Or., Bd. 86, 1921.

52. HECHT. Cit. da DOLD in Klin. Woch., n. 35-36, 1923.
53. HECHT. Deut. med. Woch., n. 22, 1923.
54. BRUCK. Münch. med. Woch., n. 15, 1922.
55. BRUCK. Deut. med. Woch., n. 25, 1922.
56. DREYER e WARD. Lancet, 1921, pag. 956.
57. H. M. PERRY e E. C. LAMBKIN. Cit. da DOLD in Klin. Woch., n. 35-36, 1923.
58. C. Y. WANG. Lancet, 1922, pag. 274.
59. VERNES. Presse méd., fasc. 34, 1919.
60. DIACONO. Centralblatt f. Bakt., Parasit. u. Infektionskrank. Ref., Bd. 75, 1923.
61. LUMINI. Rassegna di Studi Psich., fasc. 5-6, 1922.
62. KAHN. Cit. da DOLD in Klin. Woch., n. 35-36, 1923.
63. KAH. Journ. of Am. med. Ass., vol. LXXVIII, fasc. 22, 1922.
64. HERROLD. Ibidem, vol. LXXVIII, fasc. 12, 1922.
65. HOHN. Münch. med. Woch., n. 51, 1922.
66. GATÈ e PAPACOSTAS. Compt-rendus d. Soc. Biol., 1920, pag. 1432.
67. BESSEMANS e v. BOECKEL. Ibidem, n. 86, 1922.
68. LEGER e HUCHARD G. L. Ibidem.
69. REINER e MARTON. Zschrf. f. Immf. Or., Bd. 36, 1923.
70. GRASSO. Pathologica, 316, 1922.
71. SALKIND. Haematologica, fasc. III, 1923.
72. SALKIND. Arch. di Patolog. e Clin. med., fasc. II, 1923.
73. DE VILLA e RONCHI. Policlinico, Sez. Prat., 1921.
74. ARNAUD. C.-R. d. Soc. d. Biol., n. 24, 1922.
75. DANILA e STROE. C.-R. d. Soc. Biol., n. 88, 1923.
76. MALAGUTI. La Diagnosi, fasc. 10-12, 1922.
77. BECCADELLI. Wien. med. Woch., n. 42, 1922.
78. BAUER e EDER. Centralblat. f. Bakt., Parasit. u. Infektionsk. Ref., Bd. 75, 1923.
79. SEKI M. Cit. da DOLD in Klin. Woch., n. 35-36, 1923.
80. SACHS e TERUUCHI. Berl. klin. Woch., n. 16-17-19, 1907.
81. SACHS e ALTMANN. Ibidem, n. 10-14, 1908.
82. SACHS e ALTMANN. Bioch. Zschrf., Bd. 78, 1917.
83. OMOROKOW. Zschrf. f. Immf., n. 10, 1911.
84. RITZ. Ibidem, n. 9, 1911.
85. RITZ. Ibidem, n. 13-15, 1912.
86. RITZ. Ibidem, n. 21, 1914.
87. HIRSCHFELD e KLINGER. Ibidem, n. 21, 1914.
88. SCHMIDT e LIEBERS. Ibidem, n. 22, 1914.
89. AZZI. Haematologica, 1920, pag. 126.
90. NATHAN. Zschrf. f. Immf., Bd. 23, 1915.
91. SACHS e STILLING. Ibidem, Bd. 26, 1917.
92. DALLA VOLTA e BENEDETTI. Arch. d. Sc. Biol., 1924.
93. MICHAELIS. Berl. klin. Woch., n. 46, 1907.
94. MEINICKE. Deut. med. Woch., n. 37, 1920.
95. KAFKA. Cit. da SCHEER.
96. MANDELBAUM. Münch. med. Woch., n. 33, 1920.
97. SCHEER. Ibidem, n. 2, 1921.
98. NIEDERHOFF. Ibidem, n. 11, 1921.
99. SACHS. Cit. da RONDONI in Zschrf. f. Immf., Bd. 34, 1922.
100. SAHLMANN. Ibidem, Bd. 33, 1921.
101. SACHS e RONDONI. Berl. klin. Woch., n. 44, 1908.
102. KLOSTERMANN e WEISSBACH. Münch. med. Woch., n. 34, 1922.
103. SACHS. Cit. da BUSACCHI e Coll.
104. BUSACCHI, MIANI e PANCOTTO. Giorn. di Clin. med., fasc. 17, 1922.
105. RIEMER. Münch. med. Woch., n. 17, 1913.
106. SCHIFF. Ibidem, n. 6, 1919.
107. HOHN. Ibidem, n. 1, 1922.
108. CITRON. *I metodi dell'Immundiag. e Immunter.* U. T. E. T., Torino, 1914.
109. BRUCK e STREN. Zschrf. f. Immf., Bd. 6, 1910.
110. HIRSCHFELD e KLINGER. Cit. da MORESCHI.
111. BAUER e HIRSCH. Wien. klin. Woch., n. 1, 1910.
112. NOGUCHI. Zschrf. f. Immf., Bd. 9, 1911.
113. v. DUNGERN. Münch. med. Woch., n. 36, 1915.
114. WIDAL, JOLTRAIN e BENARD. Cit. da PIETRAVALLE.

115. VERNES e MARCHANDIER. Ibidem.
116. NISCH. Ibidem.
117. BORY. C.-R. d. Soc. Biol., 1918, pag. 128.
118. HELLER. Bioch. Zschrf., 1918.
119. WEISSBACH. *Wassermann Reaktion*. Jena, Fischer, 1921. (Cit. da RONDONI).
120. V. OETTINGEN. Cit. da DARÁNYI.
121. DARÁNYI. Deut. med. Woch., n. 17, 1922.
122. DARÁNYI. Wien. med. Woch., n. 45, 1922.
123. KROEMEKE. Med. Klin., 1923, pag. 210.
124. RONDONI. Rif. med., fasc. 1, 1923.
125. HERZFELD e KLINGER. Bioch. Zschrf., Bd. 83, 1917; Bd. 99, 1919. (Cit. da RONDONI, in Riforma medica, fasc. 48, 1921).
126. WASSERMANN. Berl. klin. Woch., n. 9, 1921.
127. WASSERMANN. Ibidem, n. 14, 1921.
128. PERITZ. Cit. da PIETRAVALLE.
129. ROEHMANN. Berl. klin. Woch., n. 42, 1912.
130. KUNDSON, ORDWAY e FERGUSON. Cit. da RONDONI in Zschrf. f. Immf., Bd. 34, 1922.
131. GRAETZ. Ibidem.
132. RABINOWITCH. Cit. da PIETRAVALLE.
133. EMBDEN e MUCH. Cit. da RONDONI in Zschrf. f. Immf., Bd. 34, 1922.
134. MAHLO. Ibidem.
135. MUCH e SCHMIDT. Deut. med. Woch., n. 21, 1921.
136. BACHMANN. Zschrf. f. Immf., Bd. 34, 1922.
137. MARCIALIS. Cit. da RONDONI, in Rif. med., n. 1, 1923.
138. COPACZEWSCHY. C.-R. d. Soc. Biol., 1919, pag. 1262.
139. PIETRAVALLE. Ann. Igiene, fasc. 8, 1922.
140. EPSTEIN e PAUL. Arch. f. Hyg., Bd. 96, H. 3.
141. LIEB. Cit. da EPSTEIN e PAUL.
142. NEUBAUER e PORGES. Cit. da EPSTEIN, PAUL e LORENZ.
143. SEKI e KOSAKA. Ibidem.
144. EPSTEIN, PAUL e LORENZ. Kolloid-Zschrf., Bd. 31, 1922.
145. RONDONI. Zschfr. f. Immf., Bd. 34, 1922.
146. RONDONI. Riforma medica, n. 48, 1921.
147. DALLA VOLTA e BENEDETTI. Deut. med. Woch., n. 5, 1924.

II.

ISTITUTO EMATOLOGICO C. MARTELLI - NAPOLI

Sulla riattivazione biologica della reazione di Wassermann.

Dott. GIUSEPPE SPREMOLLA, aiuto.

È noto che la reazione di Wassermann, che pur tanta luce ha apportato alla diagnosi della sifilide, specie nelle forme latenti e strane, suole essere talvolta negativa in individui sicuramente sifilitici.

Tale negatività non deve destar meraviglia in chi si intenda di reazioni immunitarie, quando si pensi che la reazione di W. è legata alla presenza di anticorpi, o, se si voglia meglio secondo le ipotesi più recenti, alla presenza di speciali aggregati lipo-proteici (Sachs, Rondoni, ecc.), che mancano di solito nel sangue nei periodi anergici, oppure vi si trovano in quantità così tenue da non dare il fenomeno di deviazione o di flocculazione (Meiniche, Sachs-Georgi, ecc.).

Ora poichè la formazione di anticorpi, o reagine, o aggregati lipo-proteici è maggiore nelle forme recenti, e va man mano decrescendo con l'invecchiare del morbo e col rendersi latente, è logico che nelle forme latenti ed antiche dell'infezione la reazione sia negativa.

Si cercò di rimediare a tale inconveniente ricorrendo a metodi di tecnica più o meno delicati, come l'uso di parecchi antigeni (Martelli), e di speciali antigeni colesterinizzati (Desmoulier), l'aumento di antisiero, e la diminuzione del complemento (Martelli). Ma tali rimedi non sempre si mostrarono sufficienti al bisogno, e qualcuno, come l'uso di antigeni colesterinizzati, infido e malsicuro, poichè toglieva alla reazione molto della specificità.

Milian nel 1911 pensò di eseguire la reazione degli individui sospetti luetici e con Wassermann negativa, dopo aver praticato un'iniezione di un preparato antiluetico. In questo modo ebbe oltre 150 reazioni riattivate, usando il 606, di cui praticava una sola iniezione.

Dopo la prima comunicazione del Milian numerosi altri autori si diedero a studiare l'argomento, usando vari metodi e preparati.

Mac Donagh, Girauld e Tissier, Scilberstein, usarono nelle loro ricerche il salvarsan ottenendo varie riattivazioni (30 %-70 %).

Voisin in soli due casi ha usato l'ectine; Picard l'argento colloidale, con risultati incerti. Stricker e O' leary si son serviti dell'arsfenamina, ottenendo risultati discordi, il primo riferisce di aver avuto W. positiva anche in persone certamente esenti da sifilide; il secondo invece dice di aver avuto ottimi risultati.

Bourgeron e Jouffray hanno usato iniezioni di zolfo e mercurio, confermando le osservazioni del Milian. Conradi e Sklarek consigliano l'uso del vaccino tifico, senza spiegarne il perchè, ed il modo di azione.

Il Martelli, che si è occupato a fondo dell'argomento e che presenta la statistica più ricca (370 reazioni positive su 565 riattivazioni), ha usato tutti i vari preparati, ottenendo i seguenti risultati: neosalvarsan (0.10-0.15) 70 %, calomelano (0.05) 56 %, biioduro (7-10 Acg.) 48 %, novarsan-Flero (2 iniezioni) 38 %, frizioni (10) 14 %. Secondo l'autore la diversità dei risultati coi diversi preparati dipende dal fatto che i vari organismi reagiscono diversamente agli stimoli chimici. Cestan, Riber e Bouhoure hanno anche cercato di riattivare la W. nel liquido cefalo-rachidiano nelle forme di sifilide nervosa, ed usando il neosalvarsan, hanno ottenuto risultato positivo una prima volta in 16 ed una seconda in 69 casi.

Circa il tempo necessario per avere la positività della reazione dopo l'iniezione, i vari autori sono d'accordo nel distinguere: una riattivazione precoce se essa avviene entro i primi 15 giorni: tardiva se dal quindicesimo al trentesimo giorno o più.

Il Felke ha tentato di annullare i risultati dei vari autori sostenendo che la positività della reazione di W. non sarebbe dovuta alla riattivazione della infezione, ma al fatto che il neosalvarsan contenuto nel sangue distruggerebbe il complemento nel sistema emolitico per un'alterazione delle globuline, e si avrebbe così un inceppo all'emolisi (autoinceppo del siero).

Il Kilduffe, che ha sperimentato in proposito, non condivide le opinioni del Felke, poichè in conigli trattati con neosalvarsan ha avuto costantemente W. negativa.

Sul meccanismo della riattivazione non tutti gli autori sono d'accordo. Mac Donagh pensa che il salvarsan non agisca direttamente sulla spirocheta, ma aumentando il potere di reazione dell'organismo. Bourgeron e Jouffray, ritenendo che nelle sifilidi antiche, arrestate nella loro evoluzione, si ha sempre W. negativa, perchè i treponemi dimorano in qualche organo, epperò il sangue è privo di anticorpi, credono che la riattivazione sia legata al fatto che una iniezione di un preparato antiluetico, non essendo che un inizio di un trattamento specifico, distrugge un certo numero di spirochete; le tossine provenienti da questa distruzione, messe in circolo, provocano la formazione di anticorpi e quindi la W. diviene positiva.

Più completa rivelasi l'opinione del Martelli, il quale ammette che la riattivazione sia dovuta almeno a due specie di fattori: gli uni organici, indiretti, generici, dovuti alla stimolazione indotta dal farmaco nei tessuti specie emopoietici, e gli altri parassitarii, diretti, specifici, legati a distruzione di treponemi. Tali fattori esaltano la formazione di anticorpi o reagine, provocando la positività della reazione di Wassermann, la quale, da un punto di vista generale, si potrebbe anche ascrivere ai fenomeni di Herxheimer.

***

Prima di occuparmi del processo di riattivazione ho creduto doveroso controllare le osservazioni del Felke, per vedere quanto di vero vi fosse nella opinione che il neosalvarsan esercitasse azione inibente sul complemento.

Del resto, anche se ciò fosse accertato, non per questo dileguerebbe l'efficacia della riattivazione, la quale, come è risaputo, può ridestarsi anche per via endomuscolare con sali mercuriali e di bismuto, che nessuna azione diretta esercitano sulla azione complementare.

Ho iniziato a tal'uopo una serie di esperimenti sugli animali, servendomi di cani e cavie. Ho creduto meglio di non usare conigli perchè i vari animali di cui ho potuto disporre presentavano tutti sieri che spontaneamente inibivano il complemento, cosa questa molto facile a riscontrarsi (Rondoni).

Ad ogni animale ho prelevato, nei cani dall'orecchio, nelle cavie dal cuore, 4-5 cc. di sangue, ed ho dosato il complemento ed eseguita la W. con siero inattivato e senza, ottenendo sempre reazioni negative. Praticavo poi iniezioni di neosalvarsan sottocute, nel cane, endocardiache nelle cavie, dopo 30 minuti (quando cioè l'arsenobenzolo trovavasi ancora quasi del tutto in circolo), prelevavo nuovamente il sangue ed eseguivo dosaggio del complemento e W., che ripetevo ancora dopo 24 ore. In alcuni animali ho eseguito le varie reazioni per 10-15 giorni consecutivi senza praticare altre iniezioni. In altra serie di animali praticavo una iniezione ogni 24 ore nei cani, ogni 48 nelle cavie (queste resistono meno al neosalvarsan), e negli intervalli praticavo le varie reazioni (dosaggio del complemento e W.).

Dai risultati dei vari esperimenti mi son potuto convincere che la presenza di neosalvarsan in circolo non altera assolutamente sia il tasso complementare, che si è mantenuto quasi sempre costante, sia il risultato della reazione di Wassermann, che costantemente è stata negativa.

Ma più chiari ed interessanti ancora, e che tolgono il dubbio della influenza degli arsenobenzoli sulla W. sono gli esperimenti eseguiti in infermi

sottoposti a cure endovenose. In individui giunti alla 8ª-9ª iniezione, e dopo aver ripetuto per tre volte una dose di 1.20 la emolisi è completa e rapida in presenza di numerosi antigeni. Capita spesso, e ciò ha dovuto trarre in errore il Felke, che durante il ciclo salvarsanico la W. si mantenga positiva, e anche fortemente, dopo qualche settimana dalla fine della cura; ma ciò non e legato ad influenza inibitrice del farmaco sul fenomeno di deviazione, ma invece a presenza di anticorpi, ancora circolanti, in abbondanza verosimilmente perchè stimolati dalla cura intensa.

Esclusa così la possibilità avanzata dal Felke, ho preso a studiare la riattivazione nei vari infermi capitati nell'Istituto Ematologico.

In questi ultimi tempi, specie dopo la ricca osservazione del Martelli sulla importanza della riattivazione biologica, questa si è praticata quasi in tutti gli infermi con reazione negativa.

Non potendo qui presentare tutte le numerose osservazioni fatte, ho preso in considerazione soltanto le osservazioni praticate di recente nell'Istituto, di cui espongo qui in succinto i risultati.

Dallo studio dei protocolli risulta che 29 ammalati presentavano segni clinici o anamnestici di lue antica, e di questi 19 (65.5 %) presentarono riattivazione positiva, e 10 (34.5 %) riattivazione negativa. La maggior parte di questi ultimi avevano praticate cure più o meno lunghe, onde potrebbe anche sospettarsi che l'infezione fosse del tutto spenta.

Undici ammalati presentavano note di lue tardiva e di questi 8 (62.5 %) ebbero riattivazione positiva e 3 (37.5 %) negativa, in questi però non fu possibile ripetere una seconda reazione per vedere l'esito tardivo.

Diciotto casi riguardanti eredoluetici ci hanno dato 15 (80 %) riattivazioni positive e 3 (20 %) negative, ed anche in questi non fu possibile controllare l'esito tardivo. Una forte percentuale di positività si è ottenuta nelle forme di sifilide latente, su 31 casi 28 (89.3 %) hanno presentato riattivazione positiva e 3 (10.7 %) negativa.

I migliori risultati li abbiamo notati nei casi di infezione recente, in quei casi cioè che presentavano la sola manifestazione iniziale con Wassermann negativa: in dodici di questi ammalati si sono avute 12 (100 %) riattivazioni positive.

Come controllo abbiamo praticato con gli stessi metodi la riattivazione in 27 ammalati senza alcuna nota clinica e anamnestica di lue, e costantemente abbiamo avuto risultati negativi.

CONCLUSIONI.

Quanto sopra si è accennato permette di dedurre che:

I) Su 101 casi di sifilide riattivati con vari preparati solamente 22 non hanno presentato riattivazione (21.15 %). La maggior parte di questi erano sifilitici antichi; si può quindi pensare o che il processo sia spento completamente in seguito a cure praticate, oppure che lo stimolo esercitato dal riattivante non ha determinato formazione di anticorpi in copia tale da dare il fenomeno della deviazione evidente.

II). Su 27 casi di infermi di altre malattie in cui anche clinicamente era da escludere la lue, non si è mai avuta reazione positiva dopo riattivazione.

Si può quindi inferire almeno da questi pochi casi che la riattivazione sia specifica.

III) Su 79 casi di riattivazione positiva 74 (91.33 %) sono state precoci dopo 5-7 giorni e 5 tardivi dopo 20-30 giorni (8.67 %).

IV) In 38 casi è stato usato il 914 (0.10-0.15) che ha dato il 90.9 % di positività; in 53 si è adoperato il calomelano (1-2 iniezioni da 0.05) coll'86.3 % di positività; il biioduro (5-7 iniez.) ha dato l'81.81 %; e percentuali quasi uguali si sono avute con gli altri vari preparati (eparseno, novarsan, Flero, cianuro, ecc.).

I differenti risultati ottenuti dai vari preparati si deve senza dubbio attribuire, come pensa il Martelli, al diverso modo di reagire dei vari organismi agli stimoli chimici.

V) Il medicinale non esplica alcuna azione nel fenomeno della deviazione, come erroneamente crede il Felke, il che è dimostrato sia sperimentalmente negli animali, sia nell'uomo in cui l'emolisi è completa e rapida nel sangue di infermi trattati con altissime dosi (1.20 di neosalvarsan) ripetute per 3-5 volte, anche 20 minuti dopo l'iniezione e quando la dose massiva del preparato trovavasi ancora in gran parte circolante (protocollo Wassermann 2602, 2801, ecc.).

BIBLIOGRAFIA.

BOURGERON et JOUFFRAY. *La riattivazione della reazione di Wassermann con le iniezioni di solfo-mercurio.* Presse Médicale, n. 24, 1917.

CESTAN e RISER. *Riattivazione della sifilide latente ed antica del nevrasse con gli arsenobenzoli.* Soc. Méd. de Toulouse, 12-22 luglio 1922.

CESTAN, RISER e BONHOURE. Annales de Dermat. et Syph., n. 3, 1923.

CONRADI e SKLAREK. *Attivazione della Wassermann nella lue latente* Verh. d. Deutsch. Kongr. f. Inn. Med., 1921.

FELKE. *L'influenza del Salvarsan sul decorso delle sieroreazioni.* Arch. f. D. u. S., vol. 134.

GIRAULD e TISSIER. *Riattivazione della Wassermann nella sifilide recente.* Soc. Obstret. et de Gynecol., Paris, 8 luglio 1912.

KILDUFFE. *Effetto delle iniezioni di salvarsan, neosalvarsan e mercurio nella reazione di Wassermann in sieri normali.* The Journ. of the Am. Med. Ass., May 28, 1921.

MAC DONAGH. *Influenza del 606 sulla reazione di Wassermann.* Presse Médicale, n. 32, 1912, pag. 335.

MARTELLI. *Sulla reazione di Wassermann.* Folia Medica, n. 1-2-4, 1922; Riforma Medica, a. 1922.

MARTELLI. *La sifilide ignorata e strana.* Idelson, Napoli, 1923.

MILIAN. Paris Médical, 1911, pag. 256

MILIAN e GIRAUD. *Riattivazione biologica della Wassermann.* Soc. Méd. des Hôp., 22 dicembre 1911.

O' LEARY. *Come suscitare artificialmente la reazione di Wassermann.* Arch. of Dermat. and Syph., n. 3, 1920.

PICARD. *Influenza delle iniezioni endovenose di collargolo sulla reazione di Wassermann.* Soc. de Biol., 31 marzo 1917.

RENANT. Thèse de Paris, 1912.

STRICKLER. Pathologica, 1922, p. 130.

VOISIN. *La riattivazione biologica come mezzo di diagnosi.* Soc. méd. des Hôp., 1° marzo 1912.

III.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli

Reazione di Wassermann e di Sachs-Georgi nella Scarlattina.

Prof. dott. Tommaso Pontano, docente di Patologia e di Clinica medica.

Uno dei primi appunti alla specificità della reazione di Wassermann, come mezzo di laboratorio per rilevare l'infezione sifilitica, prese le mosse dal risultato positivo della reazione in forti percentuali (fino al 100 % dei casi) in soggetti indenni da sifilide, durante il corso dell'infezione scarlattinosa; esaurita la malattia, la reazione diveniva rapidamente negativa. Fu tale l'accordo dei ricercatori in primo tempo, che taluno avanzò perfino l'ipotesi che la scarlattina fosse malattia protozoaria, per la caratteristica reazione in comune con la sifilide e con la malaria acuta.

Ricordo rapidamente i dati storici:

Much ed Eichelberg nel 1908, usando un estratto acquoso di fegato sifilitico, e quantità di siero di malato da 0.30 a 0.40, su 25 casi ebbero 10 reazioni positive (40 %) e per i primi sollevarono il sospetto sulla specificità della reazione. Alla protesta di Vassermann stesso, che i risultati fossero il prodotto di una tecnica insufficiente, rispose una fioritura di indagini che riempì le colonne dei periodici medici del tempo.

Seligmann e Klopstock (1908), usando un estratto alcoolico di cuore normale, trovarono su 30 casi la reazione positiva in 16 (53 %).

Halberstaedt, Müller e Reicke (1908), con estratto alcoolico di fegato eredoluetico, trovarono su 10 casi 5 reazioni positive, ma le reazioni, se pur positive, erano meno intense di quelle ottenute coi sieri luetici. Fraenkel e Much, con estratto alcoolico di fegato sifilitico, su 12 casi 5 reazioni positive: ma le loro ricerche vertono specialmente sul sangue di cadaveri di bambini morti per scarlattina. Bruck e Cohn (1908), con 8 estratti differenti alcoolici di fegato eredoluetico, esaminarono la reazione su 28 casi; in 8 la reazione fu positiva (28.5 %); ma gli AA. poterono notare che la reazione non era concorde con tutti gli antigeni adoperati. Handel e Schultz (1908) su 48 casi, adoperando estratto alcoolico di fegato umano luetico, ebbero 7 casi positivi (14.5 %). Boas ed Hauge (1908), con estratto alcoolico di cuore umano normale, trovarono in 3 casi inibizione dell'emolisi, in uno completo (scarlattina pura che successivamente diede reazione negativa), in due ritardo dell'emolisi con 0.40 di siero (5 %). Jochmann e Topfer ebbero (1908) il 3 % di casi positivi che in successivi esami risultarono negativi. Meier (1908) su 52 casi ebbe una sola reazione debolmente positiva. Schleissner (1908), adoperando estratto alcoolico di cuore di cavia, ebbe in 20 casi 20 reazioni negative. Hoene (1908) con estratto alcoolico di fegato eredoluetico ebbe egualmente sempre reazione negativa (0 %).

Il primo anno di controllo sul contrastato problema, che doveva decidere della specificità di un mezzo diagnostico riconosciuto di alta importanza, non

portò davvero ad un accordo; la positività della reazione nella scarlattina variava dal 53 % al 0 %, non solo tra autori che si erano serviti di tecniche e di antigeni differenti, ma anche tra autori che si erano serviti della medesima tecnica e di antigeni dello stesso tipo; così per l'antigene alcoolico si scendeva da un massimo del 53 % allo 0 %, per autori che si erano serviti di antigeni acquosi di fegato eredoluetico la percentuale oscillava dal 40 al 2 %, per l'estratto alcoolico di cuore di cavia dal 25 % al 3 %: scoraggiante dissonanza di pratici risultati, senza che il nodo del problema potesse avere una soluzione, senza che una causa di così differenti risultati potesse essere manifesta all'occhio dello studioso. Il problema acuiva l'interesse, tanto più che la reazione, e nel suo meccanismo di produzione, e nel suo significato pratico, manteneva il valore di una assillante questione del giorno.

Nè i risultati, anche essi numerosi nelle mani di reputati ricercatori, quando la tecnica si andava perfezionando e standardizzando, davano risultati più concordanti.

Zeissler (1909), con estratto alcoolico di cuore umano, su 42 casi ebbe 3 (7 %) reazioni positive. Foà e Koch, con estratto alcoolico di cuore di cavia, su 57 reazioni 14 positive (24.5 %). Hecht, Lateiner e Wilenko, con estratto alcoolico di cuore di cavia, su 105 casi 3 reazioni positive (3 %).

Muck riprese da solo il controllo adoperando estratto acquoso di fegato sifilitico ed ebbe il 45 % di reazioni positive su 100 casi esaminati.

Sommerfeld paragonò i risultati ottenuti con estratto acquoso di fegato luetico e quelli ottenuti con estratto di fegato scarlattinoso: in entrambi i casi ebbe risultato positivo (100 %), che divenne negativo a guarigione ottenuta. Cziknawrow in Russia trovò su 25 casi 3 volte la WR positiva (12 %). Uffenheimer lavorò con estratto alcoolico di cuore di cavia e su 119 reazioni eseguite su 96 pazienti ebbe una sola reazione positiva (0,8 %). Il malato era grave con complicanza nefritica; la reazione divenne negativa in convalescenza. Il sangue di due cadaveri di soggetti morti per scarlattina, diede anche risultato positivo.

Non migliorava il dissenso tra i resultati dei vari ricercatori neppure quando la reazione, divenuta di uso corrente e perfezionata nella tecnica di produzione degli antigeni, analizzata nel suo meccanismo, sì da apparire più come un fenomeno fisico-chimico che una reazione immunitaria, si affermava, in contraddizione colle teorie, uno degli ausili poderosi di diagnosi clinica. Ancora la reazione fu saggiata da numerosi autori nella scarlattina:

Kolmer (1911) su 250 casi, con estratto alcoolico di fegato luetico e con antigene di Noguki trovò resultati differenti; solo in 5 positiva con l'antigene di fegato umano (2 %), in 16 (6 %) coll'antigene di Noguki.

Ma Noguki stesso col suo antigene di lipoidi insolubili in acetone ebbe su 62 casi due sole reazioni positive. Teissier e R. Bernard portano una percentuale di 84 % di casi positivi e li attribuiscono ad alterazioni epatiche degli scarlattinosi. Mantovani su 90 malati ebbe 4 reazioni positive. Fraenkel il 17 % su 23 casi, Barannikow l'85 % su 62 esami. Recentemente Laederich e Bory su 20 casi il 99 % di reazioni positive, mentre nei resultati del Buhmann (1916) su 15 malati 15 reazioni negative. Anche nel '23 è comparso sull'argomento un ultimo lavoro di Christensen nel quale sono riportate 5 reazioni positive su 110

casi esaminati: e tutte le reazioni positive si sono avute con l'antigene alcoolico colesterinato.

Non sono state finora pubblicate ricerche sistematiche per mezzo della reazione di Sachs-Georgi nella scarlattina.

In queste note riassuntive dei contributi finora portati sull'argomento alcuni elementi sono degni di essere considerati:

1) Pochissimo autori trovano sempre negativa la reazione di Wassermann nella scarlattina.

2) La maggior parte degli autori danno, in percentuali differenti, positiva la reazione.

3) Le percentuali sono variabili da cifre insignificanti (0,80 %) al 100 %.

4) Le percentuali sono differenti non solo tra coloro che hanno adoperato tecniche ed antigeni differenti, ma anche tra coloro che si sono serviti della medesima tecnica e di antigeni dello stesso tipo.

5) La razione di Wassermann positiva è dai vari autori ora attribuita a caratteristiche assunte nel suo decorso dalla malattia (nefrite, alterazioni epatiche, ecc.) ora all'antigene adoperato, specialmente alla colesterinizzazione dell'antigene stesso.

Per il numero degli studiosi, che del problema si sono occupati, per il considerevole numero di malati esaminati nella vessata questione, per il resultato contradditorio, più vivo sorge il problema posto nel 1908.

Il problema, a chi ne imprenda lo studio, si presenta intiero ancora sui punti fondamentali: è veramente la reazione di Wassermann positiva nella scarlattina per causa della sola malattia e in quale percentuale? Quali le cause del dissenso? È intaccata in questo campo la specificità della reazione?

Tali problemi oltre all'interesse biologico, per cercare la chiave del meccanismo della WR., è stato di pratico interesse per me, perchè, durante i tentativi di sieroterapia da me compiuti con siero di convalescente, era necessario sapere se, nella scelta dei sieri dei donatori, si poteva fare affidamento alla prova del Wassermann. Chi si fosse contentato dei documenti della letteratura o doveva rinunziare a tale controllo (100 % positivi) o poteva avere fede oculata (0 %, 0.80 %, 1 %).

I primi resultati nettamente negativi da me ottenuti m'invogliarono ad investire l'intiero problema.

***

Le mie ricerche vertono sul siero di sangue dei malati di scarlattina, ricoverati nel reparto Isolamento del Policlinico di Roma nello scorcio del '22 e nel '23. Ai malati, accolti in varia giornata di malattia, in generale ai primi giorni dell'esantema (3-4 giornata di malattia), veniva prelevato dalla piega del gomito o dalla giugulare il campione di sangue. *Sul siero, non mai più tardi del 6° giorno dal prelevamento, venivano eseguite la reazione di Wassermann e la reazione di flocculazione di Sachs-Georgi.*

Per la *reazione di Wassermann* io sono rimasto, dopo tentativi non incoraggianti, fedele ancora al metodo originario di Wassermann. Gli *antigeni* usati, sempre in numero di tre per ogni prova, consistevano in due estratti acquosi di fegato eredoluetico, ed in un antigene alcoolico di cuore di vitella

colesterinato, secondo il metodo di Sachs. Oltre a queste prove, praticate sempre in comune con le WR. nei sieri di altri malati, degenti nella clinica medica, i sieri scarlattinosi erano saggiati con altri antigeni acquosi conservati in laboratorio o con *antigeni in prova.*

È mia abitudine, prima di concedere fiducia all'antigene (estratto acquoso di fegato eredoluetico), di non limitarmi alle comuni prove consigliate: resultati negativi coi sieri normali e positivi coi sieri di luetici. Per me un antigene si mostra veramente utile non solo quando dà resultati negativi con sieri indenni e positivi con sieri sifilitici, ma quando cimentato l'antigene stesso *con sieri di determinati malati* dà reazioni chiaramente negative. È noto come facilmente in malati di fegato (itterici, cirrotici, tumori), in malarici cronici, in malati con tumori metastatici degli organi, si possano avere deviazioni incomplete e talora complete non specifiche. *Orbene nella mia pratica soglio eliminare gli antigeni che nella loro sensibilità hanno il difetto più grave nei riguardi della specificità.* Di una sola malattia non è possibile tenere conto per la scelta dell'antigene, della *malaria acuta*, la quale, anche cogli antigeni migliori, dà in alte percentuali reazioni positive, della stessa intensità dei migliori sieri sifilitici, specialmente se la reazione è eseguita quando parassiti malarici sono contenuti nel siero.

Gli antigeni acquosi, coi quali la WR. era saggiata nella scarlattina, erano tutti con tale indirizzo controllati; l'antigene alcoolico colesterinato secondo Sachs in qualche migliaio di prove aveva dimostrato i medesimi requisiti.

Per la reazione di Wassermann ho usato 0,10 di siero inattivato per 1/2 era a 55°, per un volume di 2 cc. 1/2, complemento di siero di cavia 1-10 (il salasso dal cuore riguardava sempre più cavie), l'emolisina di coniglio in dose doppia della dose emolitica, le amazie di montone lavate al 5 %. La emolisina è sempre titolata in maniera che dopo 20' minuti, al massimo 30' minuti i resultati sono netti e la letfura definitiva può essere fatta con sicurezza.

Per la *reazione di Sachs-Georgi*, sulla quale larga esperienza bisogna avere specialmente per quanto riguarda la difficile lettura dei resultati incerti, mi sono valso dell'antigene alcoolico colesterinato secondo Sachs, seguendo la esatta tecnica recente da lui descritta, con 1 cc. di una diluizione 1:10 del siero già inattivato e mezzo cc. di antigene 1 : 6 (in soluzione cloruro sodico 0,85 %).

I resultati venivano letti dopo 24 ore, di cui 12 di termostato.

Nei malati era con ogni accuratezza ricercata l'eventuale esistenza di lues personale o famigliare; e se la reazione riusciva positiva era poi seguita per lungo tempo dopo scomparsa la malattia. Se la reazione era stata positiva in qualche bambino in cui la anamnesi non poteva dare elementi di chiarezza, si praticava la reazione di Wassermann nei genitori e qualche volta in tutti i membri della stessa famiglia. Purtroppo in qualche caso la morte del malato ha frustrato tutte le garanzie desiderate.

* * *

Le ricerche comprendono 140 *reazioni* eseguite su 135 *malati*. Ho adoperato in varia misura 5 *antigeni acquosi* di fegato eredoluetico, *un antigene alcoolico colesterinato secondo Sachs*, lo stesso antigene di cui ci siamo serviti per la *reazione di flocculazione di Sachs-Georgi*.

Più esattamente, cogli antigeni che portavano la numerazione 32 e 34 e con l'antigene alcoolico ho eseguito 140 reazioni su 135 casi, con l'antigene acquoso N. 35s ho eseguito 63 reazioni su 61 malati con l'antigene 33s 22 reazioni su 22 malati, con l'antigene 36r 18 reazioni su 18 casi. La reazione di flocculazione è stata eseguita 140 volte su 135 malati.

I malati, in varia giornata di degenza, erano tutti scarlattinosi accertati per la comparsa del tipico esantema, tranne in due casi in cui la diagnosi poggiava semplicemente sulla presenza di un'angina caratteristica, in madri di cui avevamo ricoverati nel nostro reparto figli con tipica scarlattina. In ogni malato abbiamo tenuto conto non solo del giorno di malattia ma della gravità, delle complicanze, o particolarmente di quei fattori che sono stati incriminati come causa di alterazione nella reazione del sangue. Essi potevano così essere classificati: in seconda giornata di malattia N. 16, in terza giarnata N. 44, in quarta giornata N. 28, in quinta giornata N. 15, in sesta giornata N. 6, in settima giornata N. 10, in ottava giornata N. 8, in nona giornata N. 2, in decima giornata N. 3, tre malati rispettivamente in undicesima, in sedicesima, in ventesima giornata.

Quasi tutti i malati fino alla settima giornata erano ancora febbrili, molti in condizioni gravi, qualcuno moribondo. L'angina era la complicanza più frequente quasi nel 60 %; in un caso un empiema, in tre casi nefrite emorragica poco dopo la defervescenza; in pochissimi casi otite media purulenta, in uno sepsi con meningite purulenta da streptococco. Nella piccola epidemia di circa 300 casi osservata predominavano le forme di media gravità, tra di esse si intercalava qualche forma di estrema gravità e qualche forma lieve.

Sulle 140 reazioni eseguite ho ottenuto solo in 4 casi resultato positivo completo, concorde con tutti gli antigeni adoperati, sia cogli acquosi sia coll'antigene alcoolico colesterinato. In questi quattro casi anche la reazione di flocculazione di Sachs-Georgi è stata positiva.

Analizzando subito i quattro casi positivi: due luetici sicuri, uno confesso, uno con storia di ulcera dura in passato e con due aborti nelle due gravidanze della moglie. Il terzo caso riguardava un giovane di 16 anni che nulla presentava di luetico nè nella storia nè nei dati familiari: la reazione è stata positiva durante la malattia, a distanza di 15 giorni, dopo due mesi; e si noti: sempre reazione completa, sempre concorde con tutti gli antigeni adoperati, sempre concorde con la reazione di flocculazione. Non è da dubitare che la reazione positiva dovesse escludersi come dipendente dalla sofferta scarlattina, conoscendo dalle ricerche anche dei più generosi in tema di reazioni positive nella scarlattina la fugacità della reazione di Wassermann. Il quarto caso riguardava un bambino di 3 anni in 7° giorno di malattia, moribondo (morì dopo poche ore dal prelevamento del sangue). L'esito letale, l'autopsia impedita dai parenti, il negativismo dei parenti stessi a qualunque indagine non ci permise di approfondire la ragione di questa reazione positiva coi nostri antigeni acquosi ed alcoolici, concordante inoltre con la reazione di flocculazione. Vedremo quanto influisca la gravità della malattia, poichè inibizione parziale dell'emolisi anche con ottimi antigeni noi abbiamo trovato in altri malati nel periodo premortale, ma qui la reazione era positiva completa, concorde con tutti gli antigeni, concorde con la reazione di flocculazione, l'unico caso di reazione positiva

su 135 casi in cui ci mancano tutti i dati utili a discriminare se la scarlattina per sè è bastata a determinare la reazione positiva completa.

Nel restante in 130 casi la reazione è stata negativa concordemente cogli antigeni acquosi 32, 34, con l'antigene alcoolico colesterinato secondo Sachs, con la reazione di flocculazione secondo Sachs-Georgi; in un caso la reazione non ha potuto esser letta per fortissimo potere anticomplementare del siero.

In questi 130 casi bisogna notare in 124 la reazione negativa (emolisi rapida e completa), in 6 casi modico ritardo dell'emolisi, quale da alcuni suole essere tradotto in reazione positiva incompleta, reazione che noi per esperienza su circa 8000 Wassermann con controllo clinico siamo abituati a tenere in considerazione solo se si tratta di luetici accertati in periodo di cura. Ma queste reazioni incomplete per ritardo dell'emolisi sono state concordi coi due antigeni preparati con estratto acquoso di fegato eredoluetico (32" e 34"); ma sono state negative con l'antigene alcoolico di cuore di vitella colesterinato secondo Sachs, sono state negative alla prova della flocculazione secondo Sachs-Georgi: *reazioni adunque non solo incomplete ma discordi coi vari antigeni e con la prova della flocculazione.*

Se noi vogliamo trarre le nostre conclusioni da questa esperienza condotta con antigeni che ai nostri occhi per lunga esperienza avevano carattere di specificità e di sensibilità, *dobbiamo confessare un perfetto accordo con quei pochissimi autori che trovano la reazione di Wassermann negativa nella scarlattina,* poichè dei quattro positivi tre erano luetici e in uno, pur non avendo potuto esaurire tutte le indagini, si averbbe il diritto, per la ulteriore esperienza, di includerlo tra i luetici.

Dobbiamo aggiungere che alla prova dei fatti *l'antigene alcoolico di Sachs usato per la WR. e la reazione di flocculazione hanno dimostrato la più stretta specificità nel differenziare tra i sieri scarlattinosi quelli appartenenti a sifilitici.*

***

Ma la parte più interessante nello studio del problema viene dall'avere saggiato, in confronto cogli antigeni usati, altri antigeni, estratti acquosi di fegato eredoluetico, e precisamente il 33s, il 35s e il 36r. Questi antigeni, prima di essere ammessi alla dignità di antigene da reazione, erano in prova in confronto con quelli che nella mia esperienza avevano dato resultati perfettamente concordanti coi dati clinici. Esaminiamoli partitamente.

Il 33s è stato provato in 32 casi: esso ha dato 16 reazioni completamente negative, in 6 casi ritardo notevole dell'emolisi, in disaccordo coi due antigeni acquosi 32 e 34 e coll'alcoolico, in 10 casi reazione positiva completa. In una proporzione adunque notevolmente più alta in sua presenza il siero di scarlattinoti fissava parzialmente il complemento.

L'antigene 35s è stato provato in 61 casi: si sono avute 43 reazioni positive complete, 12 con notevole ritardo dell'emolisi (incomplete), solo in 6 casi la reazione è stata negativa. Naturalmente tale antigene lungamente provato rivelava con esattezza il sifilitico tra gli altri malati. Se una percentuale anche dei soli casi positivi completi noi volessimo fare in base all'uso di questo antigene dovremmo concludere che nella scarlattina la reazione di Wassermann è

positiva nel 68 %. Un dettaglio importante cito a proposito del comportamento del detto antigene: esso dava resultato positivo in malati con febbre ed angina scarlattinosa, come tale interpretata per dati epidemiologici e per caratteri clinici. Noi ce ne siamo serviti in due casi di angina che l'antigene ci ha rivelati come positivi a differenza delle altre angine difteriche e comuni con le quali le abbiamo cimentato.

L'antigene 36r, anche esso estratto acquoso di fegato eredoluetico, provato in 18 casi ha dato due resultati positivi completi (due dei luetici) in un caso ritardo dell'emolisi, negli altri reazione negativa. Esso si mostrava sensibilissimo e specifico nei riguardi della lues. Con questo antigene la positività ritornava al 0 %.

Se noi riassumiamo i resultati complessivi troviamo: con gli antigeni 32, 34, 36r e con l'alcoolico colesterinato positivi 0 %; con l'antigene 33s, positivi 31 %; con l'antigene 35s, positivi 68 %; con la reazione di flocculazione (Sachs-Georgi), positivi 0 %.

Vi è nei miei resultati quanto basta per avere una idea esatta circa la prima parte fondamentale del problema propostoci, vi è quanto basta a spiegare il disaccordo finora esistente tra i vari autori, non spiegabili con quelle ragioni tecniche che lo stesso Wassermann invocava a difesa della specificità della sua reazione.

1) *La reazione di Wassermann nella scarlattina è negativa.* Tale conclusione autorizzano i nostri resultati, perchè con tre degli antigeni acquosi adoperati, e con l'alcoolico, la reazione è stata constantemente negativa.

Io definisco i migliori quelli dei nostri antigeni che hanno dato resultato negativo nella scarlattina, mentre lo davano positivo in grandissima percentuale nei sifilitici e negativo negli indenni da sifilide e sofferenti di altra malattia. Come fin dal principio ho accennato, dato l'empirismo che ancora regna sulla reazione di Wassermann e la empirica costituzione degli antigeni, per noi rappresenta la perfezione dell'antigene quello che, alla prova dei fatti, dà reazioni positive solo coi sifilitici, specialmente saggiato con quei sieri che sogliono mostrare capacità devianti in presenza di antigeni luetici, come i sieri degli epatici, dei malati di tumori, degli itterici, dei glicosurici, ecc.

Una sola eccezione dobbiamo mantenere: per la malaria acuta, specialmente se al momento dell'esame nel sangue sono presenti i parassiti della malaria. Anche i nostri antigeni migliori non sfuggono a questa relativa specificità e non siamo mai riusciti a preparare, dopo lunga esperienza, un antigene acquoso che fosse privo di questa menda.

2) Un secondo punto è ben chiaro: *la reazione d Wassermann è negativa se eseguita con antigene alcoolico di vitello colesterinato secondo Sachs.*

3) Una terza conclusione è che la *reazione di flocculazione secondo Sachs-Georgi è negativa nella scarlattina.*

4) Esistono però *antigeni acquosi*, preparati secondo arte, estratti acquosi di fegato eredoluetico, che *accomunano nella reazione di Wassermann i sieri dei sifilitici e i sieri degli scarlattinosi.* Tale proprietà è in differente grado nei vari antigeni di cui alcuni possono dare percentuali basse, altri percentuali altissime fino al 100 %. Evidentemente questo componente, che dà la reazione positiva nella scarlattina, è ben differente da quello che dà la reazione

positiva nella sifilide, e perchè manca del tutto in antigeni acquosi di fegato eredoluetico sensibilissimi per i sieri luetici, e perchè gli antigeni stessi dànno proporzioni differenti di positività tra scarlattina e sifilide. Così mentre alcuni dei nostri antigeni ai quali sfuggivano pochi sieri luetici davano resultato sem pre negativo nella scarlattina, altri con percentuali anche forti di positività nella sifilide davano percentuali variabili dal 31 al 68 %. Adunque la quantità di questo secondo componente aggiuntosi a quello che dà la Wassermann posi tiva nella sifilide, e che svela i sieri scarlattinosi, è in grado differente nei vari antigeni.

Spiega un tale rilievo i risultati discordanti dei vari autori, spiega il desiderato di quei ricercatori che desiderano, perchè abbia valore, resultato positivo concorde con i vari antigeni adoperati.

Non dunque errori di tecnica come Wassermann pensava, ma la mancata selezione degli antigeni è stata sempre la causa della discordanza; l'A. che avesse lavorato cogli antigeni 32 e 34, avrebbe dato negativa costantemente la Wassermann nella scarlattina, chi invece avesse lavorato con gli antigeni 33s e 35s l'avrebbe data positiva in percentuali variabili dal 31 al 68 %. Io penso invece che è buon antigene acquoso per la WR. quello che dà reazione positiva con sieri sifilitici; negativa oltre che cogli indenni anche coi sieri di scarlattinosi.

Quale può essere l'interpretazione, allo stato attuale delle conoscenze, dei resultati ottenuti?

La reazione di Wassermann fu lanciata in primo tempo da Wassermann, Neiser e Bruck come una reazione specifica dell'infezione sifilitica; la presenza nel siero dei malati di anticorpi era messa in evidenza con antigeni specifici (estratto acquoso di fegato eredoluetico); per mezzo dell'anticorpo corrispondente l'antigene legava il complemento contenuto in siero fresco ed inibiva così l'emolisi di un sistema emolitico, rivelatore dell'avvenuta fissazione. La teoria di Wassermann partiva da presupposti scientifici e di analogia: applicata nella pratica, non smentiva le speranze riposte, perchè realmente la reazione era positiva coi sieri sifilitici, negativa con gli indenni; ma, analizzata, non resistette alla critica. Antigeni, che nulla hanno di specifico (estratti di cuore di animale, estratti di organi normali con aggiunta di colesterina, ecc.) si dimostrano capaci di determinare il medesimo fenomeno. Mentre quindi la reazione si veniva affermando come un prezioso ausilio della pratica medica, essa perdeva a poco a poco le proprietà battesimali, con cui gli AA. la avevano presentata.

Michaelis vide per il primo che il contatto tra il così detto antigene e il siero di luetici conduceva ad una *precipitazione*, e che questa precipitazione portava alla inattivazione del complemento del sistema emolitico. Lo studio del fenomeno, sotto questo punto di vista nuovo, trasformò la reazione specifica di antigene ed anticorpo in una reazione di precipitazione, di cui le basi erano non più in leggi biologiche ma in fattori fisico-chimici di equilibrio colloidale.

Il contatto tra estratto di organo e siero luetico determinava un'alterazione dell'equilibrio colloidale consistente in diminuzione del grado di dispersione delle globuline stesse; in seguito a tale alterazione le globuline preci-

pitano determinando il fenomeno della flocculazione e l'inattivazione del complemento. Tale flocculazione, resa evidente con particolari espedienti da Sachs, da Meinicke, ecc., non solo è la base della reazione di Sachs-Georgi ma, secondo la maggior parte degli autori moderni, costituisce la base della reazione originaria di Wassermann. L'elemento dell'estratto d'organo che porta alla modificazione fisico-chimica è costituito dai lipoidi contenuti nell'estratto stesso; le sieroglobuline del siero in esame susciterebbero una diminuzione del potere di dispersione, e poi una flocculazione. La reazione di Wassermann rientra così nelle reazioni d'ordine immunitario a base chimico-fisica, ma essa, non più specifica, deve essere comune a tutte quelle malattie, nelle quali il siero contiene sieroglobuline rese *facilmente deformabili* da un processo morboso nelle loro proprietà fisico-chimiche per la semplice presenza di una soluzione lipoidea.

Senonchè recenti esperienze di Wassermann, non ancora contraddette nè confermate, tendono a dimostrare che sia la reazione di fissazione del complemento sia quelle di precipitazione sono è vero tutte poggiate sulla stessa base; il fondamentale meccanismo di produzione però non è fisico-chimico, ma rientra nelle leggi generali degli anticorpi. Wassermann avrebbe con sue esperienze dimostrato che il contatto tra sieri luetici e estratti di organi determina la produzione di una sostanza particolare (aggregato Wassermann), che è combinazione del lipoide contenuto nell'estratto dell'organo con un anticorpo lipoideo contenuto nel siero dei luetici, da considerare come la vera sostanza attiva (sostanza Wassermann). Questa sostanza particolare si produrrebbe nel siero dei luetici non per azione diretta dello spirochete ma per le alterazioni dei lipoidi determinate dall'infezione sul contenuto lipoideo del sangue. Questo particolare anticorpo per i lipoidi può essere messo in evidenza dal lipoide estratto dall'organo anche normale, si ritrova sempre nel liquido soprastante alle emazie della reazione positiva e può essere dimostrato con un altro antigene; si ritrova nella parte flocculante della Sachs, in cui può essere nuovamente scisso dalla sua combinazione con il lipoide dell'antigene e riportato alla sua attiva purezza. Se il precipitato della reazione di Sachs non è il prodotto di una specifica reazione, se la fissazione del complemento non rappresenta una reazione specifica, la sostanza Wassermann non è più estraibile e dimostrabile. Non è più il concetto dell'antigene specifico che si è combinato all'anticorpo specifico, ma è il lipoide che deve mettere in evidenza l'anticorpo lipoideo; questo, secondo Wassermann, è prodotto dall'infezione luetica, è sostanza specifica del siero luetico ed è anche base della reazione.

O che la WR. sia un resultato di caratteristiche reazioni fisico-chimiche del siero dei luetici, per un particolare comportamento delle albumine in presenza di lipoidi, o che essa sia il resultato della formazione di anticorpi per l'alterato ricambio lipoideo dovuto all'infezione, il concetto informatore della reazione stessa non è più quello strettamente specifico della deviazione del complemento dinanzi ad antigene specifico, ma la rivelazione delle conseguenze sull'equilibrio colloideo delle sieroalbumine o sui lipoidi dell'organismo infetto dallo spirochete. Nessuna meraviglia quindi che simili deformazioni si possano trovare in determinate malattie che tra l'altro hanno in comune con la sifilide parassiti del genere protozoi (es. malaria acuta).

Secondo le ricerche anteriori o, almeno secondo buona parte degli autori che sull'argomento hanno lavorato, nella scarlattina si costituirebbero, in conseguenza della malattia, deformazioni delle albumine o rispettivamente dei lipoidi simili a quelli della sifilide e della malaria.

Un tale concetto giustificato da reazioni positive in grandi percentuali non è più sostenibile in base alle nostre esperienze e di altri.

Nella scarlattina antigeni selezionati dànno e la reazione di Wassermann e la reazione di flocculazione negative; quando le reazioni siano veramente positive con tali antigeni, esse tali si mantengono a malattia esaurita e sono segno di sifilide.

Esistono antigeni, specialmente antigeni acquosi di fegato eredoluetico, che possono dare una reazione *non specifica* anche nella scarlattina, specialmente nelle forme gravi di malattia. Tali antigeni non si differenziano da quelli che noi chiamiamo gli antigeni selezionati per una sensibilità maggiore di fronte ai sieri sifilitici, ma solo per specificità. Anzi qualcuno dei nostri antigeni, che dava in altissime percentuali la reazione positiva negli scarlattinosi, sì da rivelare le angine scarlattinose, non era d'altra parte sensibile di fronte a casi accertati di sifilide, quanto almeno quelli che hanno dato costantemente reazione negativa nella scarlattina.

Si deve supporre quindi che l'elemento, che nella scarlattina è contenuto nel siero e che, in presenza di alcuni estratti di organo, può inattivare il complemento del siero fresco di cavia sia diverso da quello contenuto nei sieri sifilitici.

Gli antigeni o meglio gli estratti di fegato luetico capaci di deviare il complemento in presenza di siero scarlattinoso contengono sostanze in più e differenti dai lipoidi che o alterano le globuline o s'impossessano della sostanza Wassermann specifica.

Questa conclusione d'ordine teorico, che è deduzione giustificata dall'apprezzamento dei fatti, potrà avere un controllo o dai tentativi di estrazione dagli antigeni in questione di questo particolare componente, o dalla ripetizione sulle reazioni e sui precipitati della flocculazione secondo l'esperimento recente di Wassermann. Per ora il concetto espresso è ipotesi di lavoro giustificata dai resultati ottenuti.

CONCLUSIONI.

1) La reazione di Wassermann (eseguita con metodo originario e con antigeni acquosi di fegato eredoluetico e con antigene alcoolico secondo Sachs nella scarlattina è negativa.

2) La reazione diSachs-Georgi nella scarlattina è negativa.

3) Con determinati antigeni acquosi di fegato eredoluetico, modicamente sensibili per rivelare i sieri luetici, si possono avere in alte percentuali reazioni aspecifiche nella scarlattina. Quando il fatto si verifichi nel saggio degli antigeni, questi devono essere rifiutati dall'uso per la reazione di Wassermann nella sifilide e possono invece essere usati con vantaggio per rivelare casi di angina sospetti di scarlattina e forme frustre.

4) Il rilievo spiega il resultato contraddittorio nelle esperienze dei vari AA.

5) E le reazioni del siero degli scarlattinosi messe in evidenza dalla reazione di Wassermann nella scarlattina e gli elementi degli estratti d'organo, rivelatori delle reazioni stesse, sono con ogni verosimiglianza di differente natura da quelli che intervengono per la reazione di Wassermann nella sifilide

BIBLIOGRAFIA.

BOAS u. HAUGE. Berlin. Klin. Wochen., 1908, n. 34.
BOAS. *Wassermann React*. Berlin, 1914.
BRUCH u. KOHM. Berlin. Klin. Wochen., 1908, n. 51.
CHRISTENSEN E. The Journal of the Am. Med. Ass., 1923, n. 16.
EICHELBERG. Münch. Med. Woch., 1908, n. 22.
FRAENKEL u. MUCH. Münch. Med. Wochen., 1908, n. 48 e n. 12
FOÀ und KOCH. Wien. Klin. Wochen., 1909, n. 15.
HALBERSTAEDTER, MÜLLER und REICHE. Berl. Klin. Wochen., 1908, n. 43.
HECHT, LATEINER und WILEMKO. Wiener Klin. Wochen., 1909, n. 15.
HAENDEL und SCHULTZ. Zeitscr. f. Immunitätsforschung Orig. 1, 1908
HOEHNE. Berlin. Klin. Wochen., 1908, n. 38.
JOCKMANN und TÖPFER. Münch. Med. Wochen., 1908, n. 32.
KOLMER. Journ. of Exper. med., 1911.
LAEDERICH et BORY. Bull. Soc. Med. des Hôp. de Paris, 1920.
MANTOVANI. Boll. Scienze mediche di Bologna, 1911, n. 9.
MEIER. Med. Klin. Wochen., 1908, n. 36.
MICHAELIS. Münch. Mediz. Wochen., 1998, n. 13.
MULLER. *Die Sierodiagnose der Syphilis*. Berlin, 1913.
MUCH und EICHELBERG. Mediz. Klin., 1908, n. 18, n. 39.
NOGUKI. *Serum Diagnosis of Syphilis*. Philadelphia, 1911.
PONTANO. Policlinico, Sez. Prat., 1915.
SCHLEISSNER. Wien. Klin. Wochen., 1908, n. 40.
SOLIGMANN und KLOPSTOK Berl. Klin. Wochen., 1908, n. 38.
UFFENHEIMER. München. Mediz. Wochen., 1909, n. 48.
WASSERMANN. Berl. Klin. Wochen., 1921, n. 28.
ID. *Neiser u. Bruck*. Deut. Med. Woch., 1906, n. 19.

NOTA. — Nel correggere le bozze di stampa leggo il lavoro del ROVIDA (*Lo Sperimentale*, 1923, fasc. III-IV) sulla reazione di Sachs-Georgi nella Scarlattina. I suoi resultati ottenuti dall'esame di 15 sieri di scarlattinosi (inattivati), collimano esattamente coi miei.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
diretta dal prof. V. ASCOLI.

Il valore clinico della reazione di Besredka nella diagnosi della Tubercolosi

per il dott. ENRICO TRENTI, assistente.

Lo studio dell'infezione tubercolare dimostra anzitutto quanto grande sia la varietà dei quadri clinici, e come ogni individuo risponda in modo diverso all'infezione stessa non solo nei riguardi della localizzazione del focolaio tubercolare in un organo piuttosto che in un altro, ma anche in rapporto al decorso della malattia ora essenzialmente lento e senza caratteri di particolare gravità, ora acutissimo e rapidamente mortale. Onde nell'infezione tubercolare più che in ogni altra dobbiamo considerare i due elementi che nel complesso

dei loro vari fattori imprimono al quadro clinico le caratteristiche particolari di ogni caso, e cioè il bacillo tubercolare da un lato, l'organismo dall'altro. Entrambi questi elementi variano notevolmente l'uno nella sua virulenza e resistenza e forse anche nella proprietà di aggredire più facilmente una determinata parte dell'organismo; l'altro nella sua maggiore o minore facoltà di difendersi dall'azione del germe mettendo in opera tutte quelle energie cellulari ed umorali, ereditarie ed acquisite più supposte che dimostrate, che sono argomento di studio nei due grandi capitoli dell'infezione tubercolare, quello della predisposizione e quello dell'immunità. L'osservazione clinica ha portato con grande frequenza alla constatazione di stati morbosi, privi di sintomi ben determinati a carico di un organo od apparato, per i quali poteva essere sospettata, ma non dimostrata l'esistenza di una infezione tubercolare latente. Individui in tali condizioni, spesso considerati come dei predisposti alla tubercolosi, devono essere ritenuti come dei tubercolosi latenti nei quali una causa qualsiasi può determinare lo sviluppo di tutto il quadro della malattia con il manifesto complesso di sintomi palesi, oppure come dei malati di tubercolosi, in lotta contro l'azione del bacillo di Koch, in parte immuni contro l'infezione e forse sulla via di raggiungere una più salda immunità?

Mentre i mezzi di esame del malato si andavano continuamente affinando ed arricchendo di elementi nuovi, meglio atti a rilevare le più fine alterazioni degli organi interni; nuovi metodi di indagine di laboratorio destinati allo studio di delicate reazioni biologiche venivano man mano applicati sotto il continuo controllo clinico, allo scopo di avere nuovi elementi per l'affermazione di un giudizio diagnostico sicuro non solo, ma per poter riconoscere nel particolare modo di reagire dell'organismo alle prove biologiche istituite, le basi dell'andamento tutto affatto speciale dell'infezione e ricavarne dati sufficienti per determinare lo stato di difesa dell'individuo e quindi emettere un giudizio di prognosi.

Se questo può essere considerato a mio avviso, lo scopo di una lunga serie di studi sull'infezione tubercolare, quali sono i risultati ottenuti dalla applicazione dei vari metodi di indagine? I numerosi mezzi di laboratorio che all'infuori della ricerca del bacillo di Koch sono stati proposti possono essere suddivisi in due grandi gruppi.

1) Quelli che hanno per fine la ricerca nel siero o nei prodotti di secrezione normali e patologici di malati di tubercolosi o di sospettati come tali, di reazioni particolari nelle quali trovare una conferma o un nuovo elemento per la diagnosi di tubercolosi.

2) Quelli indirizzati a porre in evidenza nel siero di tubercolosi, sostanze speciali ordinariamente legate ai fenomeni inmunitari, e la cui presenza può servire non solo e non tanto ad appoggiare un giudizio diagnostico quanto anche a più intimamente investigare l'andamento dell'infezione e lo stato di difesa dell'organismo di fronte al bacillo di Koch.

Tra i primi metodi sono da ricordare l'albumino-reazione proposta da Roger nel 1909, la reazione di Abderhalden, la reazione di attivazione del veleno di Cobra proposta da Calmette nel 1902, la reazione allo ioduro di potassio indicata nel 1891 da Stiker, la reazione meiostagminica di Ascoli, la uero-reazione di Malmejac, la reazione di Moriz-Weiss, l'auto-urino-reazione di Wildlbolz. Tutti questi metodi, alcuni dei quali sono ancora nel periodo di

studio, non hanno corrisposto alla fiducia all'inizio in essi riposta e sono ben lungi dal poter fornire un metodo praticamente utile per la diagnosi di tubercolosi. Più importanti sono certamente le reazioni alla tubercolina, diffusamente applicate e studiate sino da quando nel 1890 Koch fece conoscere le proprietà particolari della sua linfa. Al metodo della iniezione sottocutanea di tubercolina seguirono quello della cutireazione di Pirquet, quello della intradermoreazione di Mantoux, dell'oftalmoreazione di Calmette. Questi diversi procedimenti provocano una reazione o generale o locale negli individui tubercolosi ed essi sono stati e sono impiegati a scopo diagnostico specialmente nei casi sospetti. Non ancora chiarito completamente è il meccanismo per il quale la reazione si compie; non pare essa sia legata alla presenza di anticorpi specifici come già avevano pensato Wassermann e Bruck, ma piuttosto dovuta all'azione litica di certe sostanze contenute nel siero dei tubercolosi. In seguito a questa azione litica esplicantesi sulla tubercolina si avrebbe la produzione di una sostanza specifica tossica, ipertermica, alla quale sarebbero dovute le reazioni generali e locali. Pure non essendo la reazione alla tubercolina il risultato di una azione che avvenga fra antigene ed anticorpi, e non potendo quindi rappresentare un elemento utile per l'apprezzamento delle condizioni di difesa dell'individuo e per emettere un criterio di prognosi, tuttavia essa costituisce una prova di valore certamente superiore a quelle precedentemente accennate, ed è l'espressione, secondo le vedute di Pirquet, di quello stato di sensibilizzazione dell'organismo di fronte ai veleni tubercolari, al quale Pirquet stesso ha dato il nome di *allergia*.

Il 2° gruppo delle reazioni prese in istudio comprende quelle prove indirizzate a mettere in evidenza nel siero di malati di tubercolosi, sostanze specifiche capaci di reagire a contatto con opportune sospensioni od estratti di bacilli tubercolari secondo modalità uguali a quelle riscontrate in altre infezioni fra germe riconosciuto causa della malattia e siero del malato. Queste reazioni sono: *a*) *l'agglutinazione*. Proposta da Arloing nel 1898 utilizzando culture omogenee di bacillo tubercolare fu ampiamente applicata e studiata sia negli animali immunizzati che negli individui affetti da tubercolosi in tutte le sue forme, o da altre malattie. La conclusione che si può trarre da tutte le ricerche compiute è che dal punto di vista pratico la reazione agglutinante non può fornire elementi sicuri non essendo dotata di assoluta specificità nè essendo sufficientemente sensibile; dal punto di vista teorico poca luce può dare sull'andamento dell'infezione tubercolare non essendovi alcun parallelismo fra il potere agglutinante e il grado di immunità. *b*) La *precipitazione*. Posta in evidenza nel 1909 da Calmette e Massol e in breve largamente esperimentata si dimostrò non utilizzabile per la diagnosi di tubercolosi perchè sprovvista di specificità. Inoltre ricerche compiute sul precipitato che si ottiene dalla mescolanza siero-tubercolina, hanno portato alla constatazione che detto precipitato non è costituito nè dalla tubercolina, nè dalla tubercolina sensibilizzata o neutralizzata, poichè la totalità della tubercolina impiegata resta intatta nel liquido sovrastante. Manca quindi in entrambe queste reazioni la dimostrazione della esistenza di particolari anticorpi e se esse non possono essere di aiuto per la diagnosi non costituiscono per altro un metodo utile per lo studio della immunità tubercolare.

Le ricerche compiute sull'indice opsonico hanno dato risultati ancora contradditori.

La reazione di deviazione del complemento fu applicata per la prima volta da Widal e Le Sourd nel 1901 usando come antigene i bacilli preparati secondo Arloing e Courmont. Altri (Camus e Pagniez) tentarono di usare come antigene la tubercolina ma i risultati furono assai discordi. Bordet e Gengou utilizzarono la deviazione del complemento per la ricerca di anticorpi negli animali sperimentalmente infettati di tubercolosi; Wassermann e Bruck, Morgenroth e Rabinowitch, Marmorek, applicando tecniche diverse studiarono il comportamento degli anticorpi tubercolari nei malati non sottoposti ad alcun trattamento ed in quelli trattati con tubercolina, ma i risultati che sortirono da tutte queste ricerche non portarono conclusioni di qualche valore sia per la diversa tecnica seguita, sia sovratutto per il fatto che anche in individui sani si ottenevano deviazioni positive, mentre si riscontravano reazioni negative in individui sicuramente tubercolosi. Un nuovo periodo fecondo di numerosissimi studi si iniziò quando Calmette e Besredka fecero conoscere gli antigeni da loro con tecnica tutta affatto particolare preparati, dimostrandone una notevole sensibilità e specificità. È per altro utile osservare sin d'ora che da queste reazioni più che dalle altre era logico attendere risultati meglio applicabili alla pratica, e d'altra parte più convenienti allo studio delle immunità tubercolari; quando però potesse essere dimostrato che la reazione avveniva tra antigene ed anticorpo entrambi noti e facilmente dosabili. Ma l'esperienza tratta da tutte le ricerche compiute fa intravvedere nel meccanismo della reazione, specie in base alle più recenti osservazioni, l'intervento di un fenomeno di ordine complesso intercedente non solo fra bacillo di Koch e probabile anticorpo specifico, ma anche fra sostanze del gruppo delle lecitine e prodotti di modificato ricambio materiale. Non entra quindi nel risultato della reazione in giuoco soltanto l'infezione, ma anche l'influenza che l'infezione stessa determina nell'individuo con tutte le alterazioni più o meno profonde provocate sull'attività biologica di ogni apparato ed organo dell'individuo stesso.

Calmette e Massol hanno preparato due estratti di bacillo di Koch, l'uno in acqua distillata, l'altro in acqua peptonata, che si sono dimostrati di sensibile valore antigeno nella prova di deviazione del complemento; il primo indicato con B^1 meglio risponde nelle forme tubercolari all'inizio, l'altro B^2 nelle forme in evoluzione. La tecnica impiegata per l'esecuzione della reazione è simile a quella in uso per la reazione di Wassermann, con la differenza che il risultato della prova è desunto dal numero della unità di complemento deviate dal siero in esame in presenza di dose fissa di antigene.

Besredka nel 1914 ha proposto come antigene culture di bacillo di Koch in brodo comune addizionato di bianco e di giallo d'uovo. Le culture di un mese sono sterilizzate, filtrate ed il liquido limpido così ottenuto costituisce l'antigene. La tecnica usata per la reazione è fondamentalmente la stessa di quella impiegata con l'antigene di Calmette e Massol.

Bouquet e Nègre nel 1920 hanno sperimentato e proposto un altro antigene costituito da un estratto metilico di bacilli di Koch, ottenuti da culture in brodo glicerinato, separati con la filtrazione, lavati con acqua distillata essiccati e trattati con acetone.

Di questi 3 antigeni quelli che più largamente sono stati sperimentati sono quello di Besredka e quello di Bouquet e Nègre e i risultati ottenuti con essi sono in linea generale spiccatamente concordanti. Le prime comunicazioni comparse sulla deviazione del complemento utilizzando i metodi suaccennati facendo intravvedere risultati favorevolmente utilizzabili nella pratica, furono in breve volger di tempo seguite da numerosissimi lavori di controllo nell'infezione tubercolare umana e nell'infezione sperimentale negli animali, allo scopo di saggiare la specificità e sensibilità della reazione nei riguardi della sua utilizzazione per la diagnosi, e per vedere quale contributo essa potesse fornire allo studio dell'immunità tubercolare. È certo che in un primo periodo i risultati riferiti da Calmette, Massol, Breton, da Mézie, da Besredka e Jupille, da Besredka e Manoukhine, da Debains e Jupille, da Kusse e Rubinstein, da Bass, da Rieux, da Rapisardi, da Molinari si dimostrarono grandemente favorevoli alla reazione giungendo alcuni per fino all'affermazione che una reazione negativa in individui sospetti indica l'assenza di lesioni tubercolari e che nei tubercolosi accertati la reazione è sempre positiva (Bass). Tutti sono concordi nel rilievo che i sieri a W. R. positivi danno con alta percentuale la reazione di Besredka positiva. Ma l'applicazione sempre più estesa della reazione di Besredka sottoposta al controllo di un accurato esame clinico dei malati e ad una più rigorosa critica doveva far conoscere risultati meno favorevoli che indicavano come all'ottimismo entusiastico dei primi ricercatori dovesse sostituirsi un più sereno e ponderato giudizio sul valore della reazione quale elemento diagnostico. Così mentre Rist e Ameuille pensano che la razione non sia capace di scoprire con precisione la tubercolosi occulta, Sergent e Pierre Pruvost riconoscono nella reazione di Besredka un metodo di valore superiore alle reazioni tubercoliniche, ma non certo sufficiente a dichiarare da sola, tubercoloso o non tubercoloso un malato, in mancanza di qualsiasi segno clinico, e Besançon e Bergeron riconoscono che la reazione di fissazione del complemento riuscendo positiva soltanto quando esistono lesioni importanti e caseose ha quindi scarso valore per le forme latenti o leggere.

Inoltre la commissione nominata dalla Società francese per gli studi scientifici della tubercolosi è giunta recentissimamente alla conclusione che la reazione di deviazione non può in alcun modo servire, allo studio attuale della tecnica, ad affermare un giudizio diagnostico quando è positiva, a contraddirlo quando è negativa. In tali condizioni quindi al primo entusiastico ottimismo quando vi era chi dalla prova del laboratorio attendeva il giudizio diagnostico sicuro, è seguito un più ponderato apprezzamento del valore della reazione ed una utilizzazione della reazione stessa confortata da una più severa disamina dei risultati e da una rigorosa critica. Con ciò non viene alla reazione di Besredka tolta alcuna parte del suo valore, ma la risposta della reazione più esattamente e utilmente interpretata, fornisce sempre un contributo importante allo studio dell'infezione e dell'immunità tubercolare.

***

Applicando la tecnica di Calmette e Massol ed usando l'antigene all'uovo di Besredka ho eseguito la prova di fissazione in 100 malati quasi tutti affetti da tubercolosi con varia localizzazione e in vario stadio di malattia. Come risulta dalla tabella che segue mi sono specialmente preoccupato dell'anda-

mento del processo morboso ed ho contemporaneamente eseguita la cutireazione e la reazione di Wassermann.

L'antigene all'uovo è stato da me preparato secondo il metodo originario di Besredka, da culture di Bacillo di Koch, tipo umano, in brodo con aggiunta di emulsione di rosso e di bianco d'uovo. Le culture sono state utilizzate dopo un mese di termostato a 37° e dopo uccisione al calore, filtrazione, ed aggiunta di acido fenico nella proporzione del 0,5 % avendo potuto controllare che tale aggiunta non modifica per nulla i risultati della reazione.

Anzichè usare il suddetto antigene in quantità fissa, così come viene indicato da tutti gli autori, ho creduto più opportuno di procedere alla titolazione dell'antigene stesso in presenza di quantità fissa di complemento e con sieri negativi e positivi. Ho potuto così fissare la dose utile di antigene ed ho d'altra parte osservato che detta titolazione è indispensabile, dimostrando i vari antigeni, ottenuti da varie culture, potere diverso.

I sieri sono stati ricavati dai coaguli non oltre 24 ore dopo il prelevamento del sangue ed ottenuti limpidi e privi di emoglobina. Essi ogni volta sono stati inattivati per 1/2 ora a 56° ed usati sempre nella quantità di cm. 0.20.

Il complemento, costituito dal siero fresco di cavia, è stato usato, a differenza degli altri autori, alla diluizione del 10 % avendo potuto constatare che tale era la diluizione più utile per determinare facilmente le dosi di complemento deviate dai sieri positivi.

L'ambocettore emolitico è stato costituito da siero di coniglio opportunamente trattato con iniezioni endovenose ripetute di globuli rossi di montone; esso aveva alto titolo ed è stato impiegato, come per la R. di W., al doppio della dose minima emolizzante.

I globuli rossi di montone sono stati impiegati nella proporzione di 1/2 cm. di sospensione al 5 % cioè nella dose che era servita per la titolazione dell'emolisina.

La reazione è stata compiuta su cm. 2.5 totali.

Come venne indicato da Besredka e, come hanno osservato i numerosi sperimentatori che hanno cimentato tale reazione, ho ogni volta dosato il complemento in presenza della mescolanza antigene-siero negativo; ed ho eseguito le reazioni definitive subito dopo onde evitare qualsiasi eventuale modificazione nell'attività del complemento stesso.

Per l'esecuzione della reazione ho seguito il criterio di impiegare dosi di complemento progressivamente maggiori, dalla minima determinata con preliminare dosaggio del complemento stesso, sino a quella dose di complemento che in una serie di prove precedentemente eseguite erasi dimostrata in sicuro e costante eccesso sì da fare emolisi completa anche coi sieri fortemente positivi. Da questo mi risultò infatti che i limiti più opportuni, con l'antigene e l'ambocettore emolitico da me impiegati, erano costituiti da un minimo di 0,50 di complemento al 10 % ed un massimo di cm. 1 di complemento al 10 %. Le varie dosi impiegate differivano l'una dall'altra di 0,10.

Per ogni siero istituii pure il relativo controllo e per ogni serie di reazioni i controlli rappresentati da un siero sicuramente positivo, da un siero sicuramente negativo e dal controllo dell'antigene con tutte le varie dosi di complemento impiegate nella reazione; oltre il controllo del sistema emolitico e delle emazie.

N.°	Cognome, Nome, Età	Diagnosi	Reazione di Besredka	Cutireazione	Ricerca bacilli di Koch	W. R.	Annotazioni
1	R. S. a. 24	Empiema destro . . .	negativa	pos.	neg.	neg.	decorso subacuto
2	A. F. a. 35	Sclerosi apicale destra .	devia il siero	pos.	neg.	neg.	decorso cronico
3	P. S. a. 19	Broncopolmonite destra	negativa	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
4	F. P. a. 22	Broncoalveolite sinistra	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso lento
5	V. M. a. 40	Broncoalveolite destra .	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso lento
6	N. C. a. 21	Peritonite essudativa .	negativa	neg.	—	neg.	decorso cronico
7	N. S. a. 25	Broncopolmon. sinistra	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
8	M. L. a. 17	Pleurite essudativa destra.	positiva	neg.	—	neg.	decorso cronico
9	L. F. a. 34	Tbc. laringea	devia il siero	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
10	P. E. a. 13	Broncoalveolite bilaterale.	positiva	neg.	pos.	neg.	decorso subacuto
11	C. V. a. 63	Broncopolmonite ulcer. bilaterale.	devia il siero	pos.	pos.	neg.	decorso acuto
12	D. B. a. 15	Broncopolmonite destra	positiva	neg.	pos.	neg.	decorso subacuto
13	M. M. a. 15	Broncopolmonite destra	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
14	M. G. a. 19	Broncoalveolite destra .	positiva	pos.	neg.	pos.	decorso cronico
15	R. G. a. 18	Broncoalveolite destra .	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
16	B. M. a. 47	Broncoalveolite . . .	positiva	neg.	pos.	neg.	decorso cronico
17	G. S. a. 25	Broncopolmonite . . .	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
18	P. G. a. 52	Enfisema bronchite cronica.	negativa	neg.	neg.	pos.	eredità e anamnesi personali negative per tubercolosi
19	P. R. a. 28	Infiltrazione apicale. .	negativa	pos.	neg.	neg.	decorso subacato
20	P. G. a. 23	Pleurite essudativa destra.	positiva	pos.	—	neg	decorso cronico
21	P. I. a. 33	Esiti di pleurite . . .	negativa	neg.	neg.	neg.	condizioni generali buone
22	P. L. a. 66	Broncopolmonite bilaterale.	positiva	neg.	pos.	neg.	decorso acuto
23	D. C. a. 58	Broncopolmonite . . .	positiva	neg.	pos.	neg.	decorso subacuto
24	V. M. a. 25	Broncoalveolite sinistra	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
25	F. M. a. 14	Broncopolmon. sinistra	negativa	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
26	S. V. a. 50	Broncoalveolite destra .	positiva	neg.	pos.	neg	decorso cronico
27	R. C. a. 53	Pleurite essudativa . .	positiva	pos.	—	neg.	decorso cronico
28	D. G. a. 21	Broncopolmonite bilaterale.	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
29	C. S. a. 33	Broncoalveolite bilaterale.	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
30	D. G. a. 38	Polisierosite	positiva	pos	—	neg.	decorso cronico
31	P. A. a. 40	Malaria	devia il siero	pos.	neg.	neg.	—
32	V. M. a. 15	Broncoalveol. biapicale	positiva	neg.	pos	pos.	decorso cronico
33	S. V. a. 39	M. di Pott	negativa	pos.	—	neg.	esame torace negativo
34	G. A. a. 54	Broncopolmonite bilaterale.	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto

N.°	Cognome, Nome, Età	Diagnosi	Reazione di Besredka	Cutireazione	Ricerca bacilli di Koch	W. R.	Annotazioni
35	A. S. a. 42	Broncopolmonite bilaterale.	positiva	neg.	pos.	neg.	decorso subacuto
36	J. A. a. 26	Stenosi e insufficenza mitralica.	negativa	pos.	—	neg.	eredità e anamnesi negative per tubercolosi
37	B. C. a. 19	Broncoalveolite destra .	positiva	pos.	neg.	neg.	decorso cronico
38	B. M. a. 56	Infiltrazione apicale sinistra.	negativa	pos.	neg.	neg.	decorso cronico
39	M. B. a. 21	Adenite perilare . . .	positiva	pos.	neg.	neg.	decorso cronico
40	F. C. a. 23	Broncopolmonite bilaterale.	positiva	neg.	pos.	neg.	condizioni gravi
41	J. A. a. 15	Esiti di pleurite . . .	positiva	pos.	—	neg.	decorso cronico
42	C. M. a. 23	Bronchiectasie multiple	negativa	neg.	neg.	neg.	eredità e anamnesi tubercol. negative
43	P. B. a. 41	Broncopolmonite bilaterale.	negativa	pos.	pos.	neg.	condizioni gravi
44	F. J. a. 22	Peritonite essudativa .	positiva	pos.	—	neg.	decorso cronico
45	D. S. a. 35	Broncopolmon. diffusa	positiva	pos.	pos.	neg	condizioni gravi
46	S. R. a. 51	Broncoalveolite sinistra	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
47	S. G. a. 25	Emottisi	positiva	pos.	neg.	neg.	condizioni generali buone esame torace negativo
48	P. P. a. 38	Broncoalveolite destra .	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
49	M. E. a. 20	Broncopolmon. diffusa	positiva	neg.	pos.	neg.	condizioni gravi
50	P. C. a. 17	Tifobacillosi	positiva	pos.	neg.	neg.	condizioni gravi
51	R. V. a. 20	Broncopolmonite destra	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
52	C. A. a. 46	Emottisi	negativa	neg.	neg.	neg.	eredità negativa
53	L. M. a. 19	Polmonite caseosa sinistra.	deb. pos.	pos.	pos.	neg.	condizioni gravi
54	F. M. a. 18	Broncoalveolite sinistra	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
55	R. A. a. 19	Emottisi	positiva	neg.	neg.	neg.	condizioni buone
56	B. A. a. 22	Broncopolmonite destra	negativa	neg.	pos.	neg.	decorso subacuto
57	P. E. a. 22	Broncopolmon. diffusa	positiva	pos.	pos.	neg.	condizioni gravi
58	R. A. a. 24	Broncoalveolite bilaterale.	positiva	neg.	neg.	neg.	decorso cronico
59	M. L. a. 20	Broncoalveolite destra .	positiva	pos	pos.	neg.	decorso cronico. Condizioni generali buone
60	M. A. a. 25	Broncopolmonite bilaterale.	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
61	G. D. a. 22	Broncopolmonite destra	negativa	pos.	pos.	neg.	condizioni gravi Decorso acuto
62	G. A. a. 17	Pleurite essudativa destra.	negativa	pos.	—	neg.	decorso cronico
63	L. G. a. 29	Pleurite essudativa sinistra.	negativa	pos.	—	neg.	decorso cronico
64	C. M. a. 43	Pleurite essudativa sinistra.	positiva	neg.	—	neg.	decorso cronico
65	C. M. a. 16	Broncopolmonite bilaterale.	positiva	pos.	pos.	neg.	condizioni gravi

N.°	Cognome, Nome. Età	Diagnosi	Reazione di Besredka	Cutireazione	Ricerca bacilli di Koch	W. R.	Annotazioni
66	R. R. a. 32	Broncoalveolite sinistra	positiva	neg.	pos.	neg.	decorso cronico
67	S. L. a. 21	Carie costale	positiva	pos.	—	neg.	esame toraceo neg.
68	C. L. a. 46	Broncopolmon. diffusa	positiva	pos.	pos	neg.	decorso subacuto
69	M. L. a. 52	Broncopolmon. diffusa	negativa	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
70	F. L. a. 43	Broncopolmon. diffusa	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
71	P. P. a. 22	Broncopolmonite Laringite.	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso subacuto
72	D. A. a. 24	Pleurite essudativa destra.	positiva	pos.	—	neg.	decorso cronico
73	L. A. a. 50	Broncopolmonite ulcerosa sinistra	positiva	pos.	pos.	pos.	condizioni gravi
74	B. O. a. 13	Esiti di pleurite . . .	negativa	pos.	—	neg.	condizioni buone
75	S. F. a. 43	Peribronchite biapicale	positiva	pos.	neg.	neg.	decorso cronico
76	R. R. a. 32	Laringite tbc.	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
77	D. F. a. 30	Splancnoptosi	deb. pos.	neg.	—	neg.	eredità e anamnesi negativa per tubercolosi
78	V. M. a. 46	Radicolite luetica . .	positiva	neg.	—	pos.	—
79	F. A. a. 20	Broncoalveolite destra .	negativa	neg.	neg.	neg.	condizioni discrete
80	M. M. a. 37	Broncoalveolite bilaterale.	positiva	pos.	pos.	neg.	decorso cronico
81	M. P. a. 34	Endocardite lenta . .	positiva	neg.	—	neg.	—
82	O. A. a. 15	Sclerosi biapicale. . .	positiva	pos.	neg.	neg.	condizioni buone
83	P. L. a. 48	Infezione melitense . .	negativa	neg.	neg.	neg.	—
84	R. L. a. 20	Infezione melitense . .	negativa	neg.	neg.	neg.	—
85	M. M. a. 37	Broncopolmonite . . .	negativa	pos.	pos.	neg	decorso subacuto
86	T. S. a. 31	Polisierosite	positiva	neg.	—	neg.	decorso acuto
87	M. G. a. 29	Calcolosi renale pionefrosi	positiva	pos.	—	neg.	ricerca del bacillo di Koch nelle urine, negative
88	M. E. a. 34	Peritonite cronica . .	negativa	pos.	—	neg.	decorso cronico
89	C. A. a. 30	Peritonite	negativa	pos.	—	neg.	decorso cronico
90	D. G. a. 50	Poliadenopatia tubercolare.	negativa	pos.	—	neg.	condizioni buone
	G. N. a. 24	Gastroptosi	pos. incompl.	neg.	—	neg.	eredità e anamnesi negat. per tuberc.
92	B. G. a. 60	Broncopolmonite ulcerosa destra.	devia il siero	pos.	pos.	neg.	condizioni gravi
93	T. E. a. 45	Bronchite cronica . .	negativa	neg.	neg.	neg.	—
94	L. A. a. 42	Infezione luetica . . .	negativa	neg.	—	pos.	—
95	P. S. a. 34	Infezione luetica . . .	negativa	neg.	—	pos.	—
96	E. G. a. 29	Infezione luetica . . .	positiva	neg.	—	pos.	—
97	N. N. a. 00	Linfatismo	negativa	neg.	—	neg.	—
98	N. N. a. 00	Gomma della Tibia . .	positiva	neg.	—	pos.	—
99	G. G. a. 00	Calcolosi renale . . .	negativa	pos.	—	neg.	—
100	M. C. a. 00	Infezione luetica . . .	negativa	pos.	—	pos.	—

L'ambocettore emolitico e le emazie sono state aggiunte in secondo tempo dopo la permanenza di un'ora in termostato a 37° delle mescolanze antigene-siero-complemento.

La lettura dei risultati è stata eseguita quando l'emolisi era completa nei controlli del sistema emolitico, dell'antigene, del siero negativo.

Sono state indicate come positive, quelle reazioni nelle quali la deviazione era stata completa in tutte le provette eccetto che nel controllo del siero. Positive incomplete e debolmente positive, quelle nelle quali la deviazione o era stata parziale in tutte le provette o era stata completa soltanto in quelle corrispondenti alle dosi minori di complemento. Non ho tenuto calcolo di leggeri ritardi dell'emolisi, ma ho creduto più opportuno dare valore soltanto a quelle reazioni che si presentavano nettamente positive o nettamente negative.

Le cutireazioni sono state eseguite con tubercolina vecchia di Koch al 20 %. Le reazioni di Wassermann sono state praticate seguendo il metodo originario con due antigeni acquosi ed uno alcoolico. Riassumo brevemente i dati clinici e di laboratorio relativi ai casi presi in esame.

***

Prima di esporre quanto si può dedurre dallo studio delle suesposte reazioni credo utile riassumere i risultati ottenuti, avendo riguardo anzitutto alla suddivisione di essi fra i casi di tubercolosi accertata, sospetta e di non tubercolosi; indi alla distinzione, nei casi di tubercolosi a seconda della localizzazione del processo morboso — da ultimo prendendo in considerazione l'andamento dell'infezione stessa.

Tali dati sono riassunti nelle sottostanti tabelle.

REAZIONE DI BESREDKA.

MALATTIA	Positiva	Negativa	Devia il siero	Totale
Tubercolosi accertata	54	17	4	75
Tubercolosi sospetta	2	3	—	5
Non tubercolosi	4	9	1	14
Luetici.	3	3	—	6
Totale . . .	63	32	5	100

REAZIONE DI BESREDKA NELLA TUBERCOLOSI ACCERTATA.

SEDE DELLE LESIONI	Positiva	Negativa	Devia il siero	Totale
Tubercolosi polmonare.	40	8	3	51
Tubercolosi delle sierose	10	7	—	17
Tubercolosi di altri organi	4	2	1	7
Totale . . .	54	17	4	75

REAZIONE DI BESREDKA NELLA TUBERCOLOSI ACCERTATA.

EVOLUZIONE	Positiva	Negativa	Devia il siero	Totale
Cronica	30	5	2	37
Subacuta	11	5	—	16
Acuta	13	7	2	22
Totale . . .	54	17	4	75

***

Una prima considerazione che si può trarre dai risultati da me ottenuti, è questa; che nei casi di tubercolosi sicuramente accertata o soltanto clinicamente o clinicamente e bacteriologicamente, un numero non piccolo dà reazione negativa con l'antigene di Besredka. Fra i casi nei quali nè dall'esame clinico era dimostrabile l'esistenza di un focolaio tubercolare, nè si poteva dall'anamnesi sospettare che esso vi fosse stato in un periodo anche lontano, una percentuale non lieve (28 %) dà reazione positiva. Si può quì ripetere il quesito già posto da Rieux, che su 295 individui non tubercolosi trovò il 9.52 % di reazioni positive, e cioè se vi è una causa di errore, questa sta nella reazione stessa che non risponde esattamente, oppure specie nei riguardi dei risultati positivi nei non tubercolosi in una inferiorità degli altri mezzi di indagine? Che vi siano cause di errore nella natura della prova stessa è già dimostrato dai risultati positivi nella sifilide e secondo alcuni anche nella malaria in atto; che in casi di tubercolosi accertata si possa avere reazione negativa non può gran che maravigliare ripetendosi probabilmente per la prova di deviazione del complemento quello che si verifica per la prova alla tubercolina, cioè della diminuzione della proprietà a reagire al veleno tubercolare e qui forse parallelamente del contenuto in anticorpi del siero col progredire della malattia verso uno stadio terminale o cachettizzante. Ed infatti ricerche compiute ripetendo la reazione a vario intervallo negli stessi malati, hanno dimostrato che si può da una reazione intensamente positiva passare ad una reazione negativa mentre le condizioni dell'ammalato vanno progressivamente aggravandosi. Nei casi di non dimostrabile nè sospettabile infezione tubercolare pregressa o in atto, il risultato positivo della reazione non trova, all'infuori dell'esistenza di una infezione luetica, o di una malaria in atto, almeno per ora, spiegazioni sufficienti e indica che allo stato attuale delle nostre conoscenze e della tecnica impiegata, non possiamo dare valore assoluto al risultato della reazione quando facciano difetto gli altri elementi diagnostici rilevabili sia clinicamente che con tutti i più recenti metodi di indagine.

Circa la positività della reazione nei casi di tubercolosi, è ormai constatazione da tutti i ricercatori confermata, che la reazione risulta positiva soltanto nelle forme in evoluzione. Onde come un risultato positivo in assenza di altri sintomi non può far porre diagnosi di tubercolosi, così una reazione negativa non può elevare dubbi sul giudizio diagnostico di tubercolosi enunciato in base ad elementi clinicamente rilevati. E se soltanto reagiscono i sieri

di quei malati che presentano focolai tubercolari in evoluzione e quindi facilmente diagnosticabili non solo, ma il più delle volte accompagnati da reperto positivo del bacillo di Koch, pare che la deviazione del complemento assuma ben scarso valore dal punto di vista pratico, poichè essendo generalmente negativa nei casi di tubercolosi iniziale o in quelli fortemente dubbi non può recare alcun contributo particolare alla soluzione del problema diagnostico che in simili circostanze si presenta non certo scevro di difficoltà e di notevole importanza. Fra i casi da me presi in esame ne figurano soltanto 5 di tubercolosi sospetta ed essi si riferiscono ad individui che avevano presentata come elemento su cui fondare una presunta diagnosi di tubercolosi, una emottisi non accompagnata o seguita da altri sintomi. Su questi casi ho avuto 2 reazioni positive, il che corrisponde ad una percentuale del 40 % e si accorda con quanto ha pure osservato Rieux rilevando risultati positivi nel 33 % di casi di tubercolosi sospettata in base alla presenza di una emottisi iniziale. E poichè come anche altri affermano, per avere un elemento di qualche valore dalla reazione di fissazione in simili casi, occorrerebbe seguire per molto tempo i malati e ripetere più volte la reazione, e soltanto quando la prova compare positiva e tale si mantiene, emettere diagnosi di tubercolosi, a sicuro giudizio diagnostico si può giungere ugualmente con i dati clinici, dopo un periodo sufficientemente lungo di osservazione del malato quando una emottisi sia pure essa unica e sola, rappresenta già un sintoma di grande valore ogni qualvolta si possa sicuramente escludere che essa sia dovuta ad una qualsiasi altra causa. Per simili circostanze quindi la reazione di fissazione perde non poco valore per la sua applicazione alla pratica nella diagnosi della tubercolosi iniziale, e rimane soltanto, come anche si conferma dall'esame dei risultati nella tubercolosi accertata, quale elemento d'ordine teorico circa la presenza o il comportamento degli anticorpi nell'infezione tubercolare.

Nei riguardi della specificità della reazione, i risultati da me ottenuti pure sperimentando su un numero limitato di casi, si sono dimostrati quindi conformi a quelli ottenuti da quasi tutti gli autori; se cioè la reazione è positiva in una percentuale piuttosto elevata nei casi di tubercolosi sicura, essa dà pure risultati positivi, per ragioni ancora ignote, in individui sani, mentre è negativa in malati di tubercolosi con altri mezzi accertata.

Passando ora a considerare i risultati della reazione soltanto nei tubercolosi ed in rapporto alla diversa localizzazione dell'infezione tubercolare, si può vedere che le reazioni positive si hanno con maggiore frequenza nelle affezioni tubercolari del polmone (78.4 % di reazioni positive), mentre la tubercolosi delle sierose e quelle di altri organi dimostrano una percentuale minore e pressochè identica di dati positivi (58.8 % nella tubercolosi delle sierose, e 57.1 % nella tubercolosi degli altri organi).

Se la reazione di fissazione eseguita secondo la tecnica più recente porta a considerazioni particolari che ne dimostrano, come già ho osservato, un valore piuttosto scarso per la sua applicazione pratica alla diagnosi di tubercolosi, costituisce però un metodo di indagine di alto interesse nello studio della immunità tubercolare. Ed a tale riguardo mi sembra utile prendere in esame il risultato della prova di fissazione, avendo riguardo in modo particolare all'andamento della malattia. Già è stato osservato come la reazione

possa diventare negativa con il progressivo aggravarsi del malato e come questo reperto sia stato confrontato con il risultato negativo della prova alla tubercolina negli stadi terminali, o nelle forme miliariche o nelle forme cachettizzanti. Ma tralasciando il reperto di reazione negativa, e limitandoci ai risultati positivi ottenuti, si può dallo studio delle prove sopra riferite dedurre che la percentuale delle reazioni positive è tanto maggiore quanto più lento è il decorso della malattia, intendendo con ciò quei casi che presentano scarsi fatti locali con tendenza alla sclerosi, febbre poco elevata e condizioni generali piuttosto buone. Infatti nelle forme croniche la reazione è stata positiva nell'83.7 % dei casi, in quelle subacute nel 68.7 %, in quelle acute nel 59 %. Come il risultato negativo nelle forme iniziali pare riferibile alla mancanza o deficienza di anticorpi, e quello pure negativo negli stati terminali alla scomparsa degli anticorpi stessi, così il risultato con maggiore frequenza positivo nelle forme ad andamento lento può essere interpretato come dovuto al fatto che in tali casi si hanno le condizioni più favorevoli non solo per la formazione ma anche per la costante presenza di anticorpi nel siero. In tali condizioni la reazione di fissazione potrebbe quindi essere presa come indice del contenuto in anticorpi, e fornire quindi un elemento utile per il giudizio prognostico. Se non che anche sotto questo punto di vista è necessario porre alcune riserve suggerite dallo studio dei risultati ottenuti nella ormai larga applicazione di questo mezzo di indagine, e cioè, che anzitutto per trarre dalla reazione un criterio di prognosi occorre eseguire numerose prove in serie e che è necessario avere presente che nello stesso individuo indipendentemente da miglioramenti o da peggioramenti, gli anticorpi possono variare notevolmente come hanno potuto constatare Armand Delille, Hillemand e Lestocquoy, non solo ma si possono avere notevoli variazioni cliniche senza che lo studio della prova di fissazione dimostri un apprezzabile modificazione in più o in meno nel contenuto in anticorpi.

Contemporaneamente alla prova di fissazione, come ho accennato, ho eseguito la cutireazione impiegando la tubercolina di Koch T. A. al 20 % di fresco preparata. È noto che la cutireazione è interpretata come esponente di uno stato di sensibilizzazione particolare dovuta alla penetrazione recente e antica del bacillo di Koch nell'organismo, stato di sensibilizzazione al quale si è conferito il nome di allergia. Circa il meccanismo della cutireazione nulla di preciso ancora si può affermare, ma i più ritengono che possa la cutireazione essere indice dei poteri di difesa dell'organismo. Ora se tale può essere considerata la cutireazione, se la prova di fissazione può mettere in evidenza gli anticorpi presenti nel siero, quali i rapporti fra le due reazioni? Dallo studio dei casi da me presi in esame è facile dedurre come non esista netto parallelismo fra le due prove, e se in un certo numero di casi esse hanno dato risultato ugualmente positivo (40) o negativo (12) esiste per altro una percentuale forte di casi nei quali esse hanno discordato e senza che si possa attribuire la positività dell'una reazione e la negatività dell'altra, o viceversa, ad un complesso di circostanze particolari, sì da trarne una qualche utile deduzione. In casi perfettamente confrontabili clinicamente si è avuto indifferentemente positiva la reazione di Besredka e negativa la cutireazione o viceversa. Una osservazione analoga ha fatto Sevi praticando entrambe le

reazioni in 54 bambini e ottenendo 50 reazioni di Besredka negative e 4 positive. Queste ultime si riferivano a 4 casi di tubercolosi clinicamente dimostrabile. La cutireazione fu 25 volte positiva, ma dei 4 casi con lesioni tubercolari e con prova di fissazione positiva, 3 reagirono negativamente alla tubercolina. Mi sembra quindi che unica deduzione che si possa trarre dal confronto delle due reazioni sia questa, che esse non dipendono da uno stesso particolare stato dell'organismo di fronte all'infezione tubercolare, ma probabilmente da due ordini diversi di fatti. Mentre l'uno, stato di allergia, è rivelabile dalle reazioni cutanee, l'altro, espressione di produzione di anticorpi, è base della deviazione del complemento. Se anche la reazione alla tubercolina può essere considerata come vuole fra gli altri Fousset, indice della difesa dell'individuo contro l'azione del bacillo tubercolare, il complesso meccanismo. dell'immunità non certo ancora sufficientemente chiarito, può tradursi con varie modalità determinando modificazioni umorali e cellulari rivelabili, le une con reazioni cutanee, le altre con i metodi sierologici. E probabilmente le due reazioni non riposano su un meccanismo identico differendo l'una dall'altra soltanto per sensibilità, ma sono indirizzate a porre in evidenza due aspetti particolari e diversi dello stato di immunità nel quale viene a trovarsi l'organismo nella lotta contro l'infezione tubercolare.

CONCLUSIONI.

La reazione di deviazione del complemento nella tubercolosi, se è stata considerata per un certo periodo di tempo come una reazione nettamente specifica nel senso di reazione che si compia tra antigene ed anticorpo, ha avuto in questi ultimi tempi parecchi oppositori che hanno dimostrato come non si possa ammettere che la reazione intervenga fra antigene tubercolare ed anticorpo tubercolare, ma piuttosto fra particolari sostanze presenti nel siero dei malati di tubercolosi, e legate, sia al ricambio particolare dell'individuo stesso, sia a prodotti dell'attività del bacillo di Koch: e quelle sostanze contenute nell'antigene provenienti in parte dal bacillo di Koch, ma in parte anche dal mezzo culturale. La sensibilità dell'antigene di Besredka sarebbe dovuta alle speciali sostanze contenute nel terreno di cultura e provenienti specialmente dall'uovo aggiuntovi. Infatti reazioni di deviazione con risultati identici a quelli ottenuti con l'antigene di Besredka, si sono avuti da Massol impiegando il bacillo della difterite e recenti esperienze di Wassermann avrebbero dimostrato come si possa ottenere un ottimo antigene per la deviazione del complemento nella tubercolosi, aggiungendo ad un particolare estratto di bacilli di Koch, privo di qualsiasi altra sostanza, della lecitina in proporzione determinata.

Si avrebbe quindi in questa reazione un fatto analogo a quanto si verifica nella reazione di Wassermann; e quindi sotto tale riguardo, di una reazione intercedente fra estratto di bacilli fosfatidi, e sostanze del siero dovute a modificato ricambio per l'attività del bacillo tubercolare, la reazione di deviazione del complemento nella tubercolosi può pure essere considerata una reazione specifica, quantunque non si ripeta per essa quanto avviene, per esempio, nelle reazioni di agglutinazione e di deviazione fra siero di tifoso e bacillo del tifo.

Perciò se la reazione di Besredka ha il suo fondamento sulla presenza nel siero di malati di sostanze particolari provenienti dall'attività del bacillo di Koch e dal particolare ricambio dell'individuo sotto l'influenza dell'agente infettante, essa reazione dovrà dare un numero di risultati tanto maggiori quanto più attivo è il focolaio tubercolare, quanto più esso dura a lungo, sì che maggiore e più costante modificazione si abbia nel ricambio del malato.

Invero considerando quanto risulta dalle esperienze da me compiute, si può dire che la reazione di Besredka con la sua positività nelle forme di tubercolosi conclamata e in evoluzione progressiva, rappresenta un altro sintoma della malattia, e come tale deve essere considerato insieme con gli altri nella valutazione e comprensione del quadro rappresentato dal malato.

Non è possibile allo stato attuale dell'esperienza, dalla sola reazione di Besredka, positiva o negativa, affermare o negare l'esistenza di una infezione tubercolare. Dal punto di vista teorico la reazione di Besredka rappresenta con ogni verosimiglianza l'effetto di azioni chimiche o fisico-chimiche fra sostanze tubercolari e fosfatidi, e sostanze in parte dovute al bacillo di Koch, in parte alla risposta dell'individuo all'azione del germe.

Negli individui tubercolari la reazione di Besredka ha dato nelle mie esperienze un numero elevato di risultati positivi nelle forme ad andamento lento nelle quali si può pensare che e la infezione tubercolare in evoluzione prolungata e le condizioni buone dell'individuo, rappresentino due elementi importanti per la presenza nel siero di sostanze derivate dal bacillo tubercolare, e specialmente di sostanze provenienti dalla reazione dell'individuo e dal suo ricambio modificato.

Che là ove, o per la virulenza particolare del germe o per le condizioni generali notevolmente scadute dell'individuo l'infezione assume un andamento particolarmente grave e rapido, possono bensì essere presenti nel siero elementi dovuti al bacillo di Koch; ma mancare le sostanze derivanti dall'alterato ricambio, giacchè l'organismo particolarmente debole e sopraffatto dal l'infezione più non possiede energie sufficienti, umorali e cellulari per rispondere con adeguata reazione all'attività del germe stesso.

Onde la reazione di Besredka non presenta dal punto di vista pratico altro che l'utilità di un sintomo particolare dell'infezione tubercolare, sintomo che non può avere alcun valore se preso isolatamente a sè, ma che deve essere bene valutato in tutto il complesso sintomatico presentato dal malato; dal punto di vista teorico può servire a porre in evidenza lo stato particolare di risposta e di reazione dell'organismo di fronte all'infezione tubercolare, non intendendo con ciò di poter affermare che essa possa indicare lo stato di difesa dell'individuo, ma soltanto una parte delle modificazioni umorali e cellulari che la presenza di un focolaio di tubercolosi in attiva evoluzione più o meno virulenta, più o meno rapida, determina nel complesso metabolismo dell'individuo malato.

Agosto, 1923.

BIBLIOGRAFIA.

Arloing e Biot. C. R. S. B., 1919, n. 33.
Ascoli M. Bio. e Terap. Sperim., 1910, n. 1.
Id. Münch. Med. Woch., 1910, n. 2.
Bass. C. R. S. B., 1920, n. 28.
Bergeron. C. R. S. B., 1909, n. 34.
Besredka e Manoukine. C. R. S. B., 1914, n. 4.
Besredka. Paris médical, 1914, n. 35.
Id. Ann. Inst. Past., 1913, n. 11.
Bezançon e Serbonnes. C. R. S. B., 1909, n. 63.
Boquet e Nègre. C. R. S. B., 1920, n. 20.
Calmette e Massol. C. R. S. B., 1910, n. 5.
Id., Id. C. R. S. B., 1911, n. 26.
Calmette, Massol, Mézie. C. R. S. B., 1912, n. 26.
Calmette, Massol, Breton. C. R. S. B., 1908, n. 37.
Courmont P. C. R. S. B., 1921, n. 27.
Debains e Jupille. C. R. S. B., 1914, n. 5.
Delille, Hillemand, Lestocquoy. Ann. de Méd., 1922, T. XII, n. 4.
Fried. C. R. S. B., 1920, n. 29.
Fried e Mozer. Presse Méd., 1921, n. 44.
Goldenberg e Fried. C. R. S. B., 1920, n. 31.
Goldenberg. C. R. S. B., 1922, n. 22.
Jacobson. C. R. S. B., 1910, n. 2.
Jchok. C. R. S. B., 192?, n. 34.
Id. Revue de Méd., 1922, n. 10 e 11.
Id. Zeit. f. tuberk., 1922, B. 37, n. 9.
Jousset. Journal méd. français, 1922, n. 9.
Izar. Haematologica, 1920, F. IV.
Kuss, Rubinstein. Presse Méd., 1914, n. 48.
Kuss, Leredde, Rubinstein. C. R. S. B., 1914, n. 6.
Kuss, Rubinstein. Presse Méd., 1914, n. 48.
Mezier e Fried. C. R. S. B., 1920, n. 17.
Maisonnet e Bas. Revue de la tuberc., 1921, n. 5.
Molinari E. Bioch. e terap. Sperim., F. XI, 1922.
Nègre e Boquet. C. R. S. B., 1921, n. 2.
Parise N. Riforma medica, 1923, n. 30.
Rabinowitsch e Kempner. Deuts. Med. Woch., 1922, n. 12
Rapisardi S. Bioch. e Terap. Sperim., 1922, F. VIII.
Id. La colt. medic. moder., 1922, vol. I. 11 e 12.
Rieux J. Journal méd. franç., 1922, n. 9.
Rieux e Zoeller. Presse méd., 1921, n. 89.
Rist e Ameuille. Revue de la tuberc., 1921, n. 5.
Sevi. Presse Méd., 1921, n. 49.
Sergent e Pruvost. Revue de la Tuberc., 1921, n. 5.
Wassermann V. Deutsch. Med. Wochen., 1923, n. 10.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali L. Pozzi, ed. *resp*

Anno XXXI Roma, 1° Maggio 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - A. BUSINCO e P. FOLTZ: *Sifilide e malaria. Valore degli esami biologici.* — II. - I. MEO-COLOMBO: *La monocitosi nella malaria.* — III. - R. VIVIANI e G. MARTINELLI: *Studio sull'andamento dell'infezione malarica nel periodo interepidemico 1922-1923 in una zona del delta del Po (Po di Goro).* — IV. - EYOBRAS VAMPRÉ: *Contributo allo studio del "mal de engasgo" (Disfagia da spasmo del cardias).*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
Direttore: prof. F. VANZETTI.

SIFILIDE E MALARIA
Valore degli esami biologici.

Dott. A. BUSINCO, aiuto e docente.

Dott. P. FOLTZ, allievo interno.

Se si vuole anche prescindere, per lo scopo circoscritto che si prefigge questa nota, dai numerosi lavori, anche recenti, in cui compaiono risultati, non sempre concordi, delle più comuni reazioni biologiche impiegate per la diagnosi della sifilide sul siero di malarici, non si può, d'altra parte, neppure riconoscere alla ormai ricca letteratura, più specificamente diretta a studiare il rapporto fra Reazione di Wassermann, Malaria e Sifilide, un consenso atto ad orientare il criterio dello studioso e del pratico sul problema e sul valore che si deve assegnare alle deviazioni del complemento nella ordinaria pratica serologica di laboratori ubicati in zona palustre e, in particolar modo, sulle Wassermann positive di individui colpiti da paludismo.

Seguendo, infatti, le tappe attraverso le quali, da un ventennio circa a questa parte, lo studio della questione è passato, in oltre trenta pubblicazioni, si vedono, a volta a volta, comparire statistiche e opinioni, non soltanto differenti, ma assolutamente contradditorie. Sicchè la Reazione di Wassermann resta, ora limitata o addirittura infirmata nell'attendibilità per lo stesso accertamento della sifilide in soggetto e in territorio malarico: ora, invece, riportata all'onore di metodo prezioso per la diagnosi di sifilide, e che non può subire alcuna limitazione dall'infezione palustre. Ma neanche gli studiosi di questi ultimi anni si sono trovati d'accordo. Da ciò si comprende lo scetticismo con cui, generalmente, da molti medici pratici di località malariche, è circondato il responso della Reazione di Wassermann, tanto che spesso, di fronte a un risultato positivo, si sente comunemente osservare — senza alcun altro bisogno discriminativo — se quel soggetto ha avuto o non accessi malarici: e si conferisce a questa osservazione un significato limitativo su la W. R. Non è, pertanto, inopportuno riportare il risultato di una pur modesta esperienza su un argomento di così vitale importanza, in un paese, come il nostro, che ha una gran parte del suo territorio colpito dal paludismo, ed in un periodo in cui, per le note condizioni sociali create dalla guerra, l'infezione palustre è ricomparsa anche in zone da cui era stata cancellata.

Da queste premesse scaturisce la necessità di costituirsi un criterio individuale — che può derivare solo da una rigorosa esperienza personale — sul valore pratico della Wassermann e di altri metodi biologici di flocculazione sul siero di sangue di malarici, ematologicamente accertati, anche nei riguardi della varietà parassitaria. Per rendersi un'idea della divergenza di dati e della conseguente disparità di opinioni, accenniamo soltanto, sia pure in forma molto succinta, che le percentuali di W. positive nei malarici arrivano al 78 % (Bonfiglio e Mejer), al 79 % (Schuffner) e, persino all'80 % (Much e Eichelberg), mentre per altri esse sono scarse, rare (Michaelis, Krefting, Pontano, ecc.) o, affatto, nulle (Rizzi, Flechter, Kimura, Ferrannini, Mircoli, Le Long e Martin, Jyengar, il quale su 98 malarici, trovò 7 W. +, che potè accertare trattarsi di soggetti sifilitici).

Fra questi due estremi — è vero — vi sono percentuali intermedie di positività dal 6,1 % (Thomson e Mills), all'8,7 % (De Blasi F.), al 16 % (Ferrari Gioseffi), al 18 % (Gasbarrini), al 25 % (Böxhm), al 33 % (Quéry), al 38,6 % (De Haan e Veltevreden), al 40 % (Valerio, nei casi recenti), al 48 % (Baermann e Wetter), al 50 % (Heehrwerth e Kop), al 52 % (De Blasi D.), al 57 % (Schoo), al 66 % (Hirchs: pei casi misti), ecc.; ma esse, più che decidere in un senso o nell'altro, confondono maggiormente le idee.

E anche quando alla diagnosi generica di malaria si è potuto sostituire il netto reperto parassitario, le differenze percentuali non appaiono modificate, poichè, da un minimo di 9 % di reazioni positive, nelle forme estivo-autunnali (Salvioli) si sale al 27 % (Hirchs) e al 38 % (Heinemann), mentre nelle terzane primaverili dal 12 % (Salvioli) si sale al 43,2 % (Hirchs) e si raggiunge, persino, il 71 % (Heinemann).

E ancora: mentre i reperti sembrano tutti negativi nei cronici, secondo alcuni (Tschiknawerow, Muscel e Vasiliu, Valerio, Salvioli, ecc.), da altri, e fra questi l'Heinemann, si riporta il 56 % di positività.

Si deve pure notare che se ha fallito alla finalità diagnostica specifica di paludismo la R. di W., non hanno affatto corrisposto all'intento i metodi flocculanti, oggigiorno ritenuti così utili a fianco della W. R. per l'accertamento della sifilide.

L'Heinemann riferisce di avere ottenuto talvolta delle flocculazioni positive con la Sachs-Georgi e con la Meinicke, flocculazioni, però, non specifiche.

Il Salvioli, al X Congresso della Soc. Ital. di Patologia, comunicava i suoi risultati sulle siero-reazioni della sifilide nella malaria, e mentre, come si è più sopra accennato, otteneva il 9 % e il 12 % di reperti positivi rispettivamente nell'estivo-autunnale e nella terzana primaverile, dava notizia, altresì, di flocculazioni aspecifiche con la Sachs-Georgi e con la Meinicke, per venire alla conclusione che «se è vero che alcuni sieri di puri malarici in febbre dànno W. debolmente positiva e nel 50 % di questi si produceva una flocculazione aspecifica, si poteva ritenere che i sieri di malarici in febbre che dànno, oltre completa deviazione del complemento, flocculazioni termostabili e W. R. associata positiva (prova di Keining) provengono da individui sifilitici». L'A. desumeva che, in ambiente malarico, la Sachs-Georgi e la Meinicke, a lato della R. di W., potevano decidere se, nel caso speciale, si trattava di deviazione specifica o meno.

***

Fin dall'autunno del 1921, ignari delle esperienze del Salvioli, ci parve opportuno di considerare sotto lo speciale aspetto prospettato, il problema della portata che i metodi biologici, affermatisi nella diagnosi di laboratorio della sifilide, assumevano nel sangue di malarici: e, pertanto, nel normale lavoro sierologico dell'Istituto, innestammo l'esame dei sieri di individui malarici, previo accertamento di natura e di specie parassitaria malarica. Riferiamo brevemente su le nostre osservazioni, perchè esse, oltre a risolvere le incertezze sul valore della W. nei malarici e nei sifilitici con malaria, confermano le ricerche più recenti e più probative sull'argomento (Gasbarrini, De Blasi F., Iyengar, Salvioli), e contribuiscono a chiarire sempre più — nel senso pratico e scientifico — il significato di certe parziali inibizioni dell'emolisi, non solo nei malarici puri, ma anche quando alla malaria in atto, recente o cronica, si associno nello stesso individuo, oltre la sifilide, altre condizioni morbose (lepra, tracoma, ecc.), segnalate pure come stati in cui si verifica la deviazione del complemento.

***

Come siamo soliti fare per ogni siero inviato al nostro esame dalle Cliniche e dagli Ambulatori, abbiamo praticato le ricerche col metodo della deviazione del complemento (Bordet-Wassermann), con la flocculazione alla

Sachs-Georgi, alla Meinicke, attenendoci fedelmente a tutti gli accorgimenti di tecnica segnalati a volta a volta come perfezionamenti dei metodi originali dagli stessi ideatori e, in seguito, dagli altri studiosi, che più particolarmente vi si sono dedicati (v. per i metodi flocculanti: Rossi, *Pathologica*, 1922).

Così, per la sieroreazione di W., abbiamo seguito il metodo originario, cimentando ogni volta i sieri con tre antigeni, spesso con 5, di cui alcuni (cuore di cavia, cuore di bue) allestiti da noi, uno, di fegato eredoluetico, ritirato dal Kaiser Wilhelm-Institut e uno preparato nel nostro Laboratorio da milza di individuo morto per malaria acuta: per la Sachs-Georgi e per la Meinicke abbiamo adoperato due estratti ritirati dall'Hirsch Apotheke Fresenius (Frankfurt am. M.) e seguito, per la lettera dei risultati, i suggerimenti dati da Sachs-Georgi nella seconda integrazione del proprio metodo, e da Meinicke nella III modificazione.

I sieri malarici provenivano da individui curati negli Ambulatori antimalarici della città, dei quali era allora Direttore il dott. Brotzu, che ce li forniva cortesemente in giornata, previo accertamento della specie parassitaria e senza chininizzazione. Per la diagnosi di malaria cronica hanno valso le notizie anamnestiche e il reperto obiettivo di spleno-epatomegalia cronica e sovente di anemia secondaria. Tutti i malati, appositamente interrogati, negavano di avere sofferto infezione luetica.

TERZANA PRIMAVERILE.

Sono stati così esaminati:

I) 19 sieri di malati colpiti da terzana primaverile in atto (v. specchio n. 1) fra uomini e donne, dai 15 ai 48 anni, nei quali si ebbero: 14 casi negativamente concordanti: 1 caso W. positivo con 2 estratti (eredoluetico + e C. cavia + +) fu negativo con l'estratto milza malarica e alle reazioni flocculanti (M. e S.-G.): 1 caso W. + + + (con tre antigeni) e S.-G., M. negative, tale si mantenne, e sempre nelle medesime proporzioni, dopo prolungata cura chininica e la scomparsa degli accessi febbrili: in 3 casi si ebbe una deviazione spontanea con S.-G. e M. negative. Si trattava di individui di 16 (caso 8), di 19 (caso 7) e di 39 anni (caso 39), nei quali non si potè praticare altro esame.

SPECCHIO N. 1.

N. dei sieri	R. Wassermann			M.	S. G.	Osservazioni
	C. Bue c. cavia	E. sifil.	Milza mal.			
14	— — —	— — —	— — —	— —	— —	
1	+	+	— — —	— —	— —	
1	+ + +	+ + +	+ + +	— —	+	Lo stesso risultato dopo cura chininica e scomparsa degli accessi febbrili.
3	±	±	±	—	—	Autodevianti.

Terzana maligna o estivo-autunnale.

II) 22 sieri appartenenti a individui con infezione estivo-autunnale in atto (uomini e donne fra i 13 e i 64 anni) (v. specchio n. 2), nei quali si verificarono 16 risultati concordanti negativamente: 2 concordanti positivi, anche dopo la cura e ad accessi malarici scomparsi: 4 W. leggermente positivi con gli estratti C. cavia e Cuore bue, negativi con l'antigene milza malarica. Il grado d'inibizione era sempre debole + (n. 2: U. di 18 a.; n. 14: U. di 26 a.) oppure + + (n. 6: U. di 30 a. e n. 19: U. di 18 a.): uno, prima e dopo la cura, flocculo negativo e autodeviante.

Specchio N. 2.

N. dei casi	Reazione Wassermann			M.	S. G.	*Osservazioni*
	C. Bue c. cavia	Fegato er. luet	Milza malar.			
16	— — —	— — —	— —	— —	— —	
2	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	Lo stesso anche dopo la cura.
4		+	—	—	—	
1	+ +	+ +	— —	— —	— —	Cogli antig. C. C. e C. B. lieve autodeviazione, anche dopo la cura.

Infezione Quartanaria.

III) 4 sieri appartenenti ad individui fra i 15 e i 39 anni affetti da infezione quartanaria (v. specchio n. 3), in cui: 2 risultarono negativi concordanti in tutte le prove: 1, positivo fortemente alla W. e alla S.-G., restava negativo alla M. (n. 4: U. di 33 a.); e 1, negativo alla W. e alla M., presentava una lieve fiocculazione alla S.-G., flocculazione che scompariva dopo 48 ore di temperatura a 37° (flocculazione termolabile).

Specchio N. 3.

N. dei sieri	Reazione Wassermann			M.	S. G.	*Osservazioni*
	C. Bue c. cavia	Fegato er. luet.	milza malar.			
2	— — —	— — —	— — —	— —	— -	
1	+ + +	+ + +	+ + +	— —	+ + +	
1	— — —	— — —	— — —	— — —	+	Scompare dopo 48 h. di term. a 37°.

MALARIA CRONICA.

IV) 4 appartenenti a individui malarici cronici, senza notizie di lue pregressa, con reperto parassitario negativo, in cui le prove furono concordemente negative.

***

In complesso, si sono esaminati 50 sieri di soggetti colpiti dalle varie manifestazioni, clinicamente e parassitologicamente note, d'infezione palustre. In 2 (terzanari estivo-autunnali), le prove risultarono tutte positive, e in grado spiccato, prima della cura e a guarigione clinica confermata della febbre malarica. In uno di questi casi, anzi (una donna che, senza manifestazioni luetiche in atto: diceva di avere avuto un aborto: il marito marinaio, spesso assente in lunghi viaggi), a più di un anno di distanza, senza che in questo periodo avesse notato recidive malariche, si potè praticare un altro esame, che confermò i reperti positivi precedenti. In questi casi, ci sembrò fuori dubbio l'esistenza di uno stato di infezione luetica. Anche negli altri due casi (uno quartanario e uno terzanario primaverile), nei quali la W. R. (con l'impiego dei tre estratti almeno) e la S.-G. hanno risposto, in grado notevole, positivamente (nel terzanario anche a guarigione della malaria consolidata), si può ritenere, per alcuni dati riferitici, che fosse presente una sifilide ignorata. Questi casi, quindi, rientrano nel numero delle deviazioni e delle flocculazioni specifiche, e vanno, pertanto, sottratti dalla somma.

Nei 46 rimanenti: in 36 osservazioni (14 terzanarie primaverili, 16 estivo-autunnali, 2 quartanarie, 4 croniche) la prova deviante e le flocculanti risultarono negative, e cioè: nel 78,26 %: in 4, e cioè nell'8,6 %, si verificò autodeviazione; in 5, e cioè nell'11,80 %, si osservò una lieve inibizione dell'emolisi (+ o + +). In un caso soltanto, si ebbe flocculazione alla Sachs-Georgi, flocculazione (termolabile) che risultò non specifica, perchè scomparve con la permanenza in termostato.

I nostri dati, perciò, confermano che una piccola percentuale di sieri di malarici in atto risponde alla R. W. con deboli inibizioni dell'emolisi. Ma esse, come giustamente rimarca il Salvioli, sono, per lo più, *solamente accennate*. Ed è da aggiungere che, quando — come facciamo normalmente nella nostra prassi serologica —, si cimentano i sieri con almeno tre antigeni, l'accenno all'inibizione non avviene contemporaneamente e neppure con la stessa intensità nelle diverse prove. Se pure, in qualche raro caso, si è accompagnata alla W. R. debolmente + una flocculazione (M. e S.-G.), questa è apparsa, prima al Salvioli, e ora a noi, labile, rientrando nei limiti delle prove flocculanti aspecifiche.

Noi, invero, abbiamo riscontrato una percentuale insignificante di sieri malarici flocculanti.

Per quanto riguarda i malarici cronici puri, i nostri risultati confermano pienamente quelli degli studiosi precedenti: le reazioni furono sempre negative.

* * *

Se si vuole, quindi, stabilire, con maggiore attendibilità che nel passato, il valore della W. R. nei riguardi dell'accertamento della sifilide, anche in malarici, piuttosto che attardarci nella considerazione degli accennati risultati contrastanti, si deve seguire una tecnica rigorosa onde stabilire un criterio e una gradazione di specificità.

È noto, ormai (ed è una pratica corrente nei Laboratori di controllo tedeschi (*)) che, sempre quando ci si voglia garantire da cause di errore e si vogliono limitare i casi di deviazione del complemento provocati da altre condizioni morbose, all'infuori della sifilide, si saggiano i sieri in prova con diversi antigeni: da tre a cinque, fra cui uno campione. In questo modo, si circoscrivono le condizioni infirmanti la portata che, nella pratica, assume l'inibizione dell'emolisi nell'esame di sieri luetici e sospetti: e si riesce, il più delle volte, a identificare e a svelare le cause di confusione e di errore e a stabilire sifilidi latenti e ignorate, anche quando si verifichino deviazioni di grado scarso. Con queste cautele nell'esecuzione del metodo, noi abbiamo ottenuto una piccola percentuale di W. positive (11,8 %) in malarici sicuramente indenni da sifilide. Per dare il giusto valore a questo contegno, qui entra il carattere dell'intensità dell'inibizione rispetto ai singoli antigeni introdotti nella prova. Ora, nei nostri casi, appunto, le deviazioni si presentavano deboli (+, al massimo: + +), non ugualmente intense in tutti gli estratti, incostanti, per cui si poteva giudicare essere di fronte a deviazioni aspecifiche. In queste circostanze, soccorrono bene le reazioni di flocculazione, le quali, quando siano eseguite parallelamente alla R. di W., appoggiano il giudizio di aspecificità delle deviazioni deboli, parziali, incostanti, poichè formano fiocchetti tenui, in un scarsissimo numero di prove, secondo i nostri risultati, in un numero maggiore, secondo il Salvioli, ma sempre termolabili-indice, quindi, di aspecificità. Sotto questo particolare punto di vista, pertanto, le reazioni di flocculazione rappresentano preziosi metodi di controllo, adoperabili, però, sempre, accanto alla R. di W., che si dimostra, pur sempre, il metodo biologico classico e più sicuro per l'accertamento della sifilide, anche in soggetti malarici.

Le deviazioni spiccate (+ +; + + +; + + + +) presenti e costanti in tutti gli estratti, denunciano, invece, sempre una sifilide ignorata o latente. Ad esse corrispondono flocculazioni rapide, intense, stabili, talvolta in uno, ma più spesso in entrambi i metodi impiegati (S.-G. e M.); e ciò corrisponde ai risultati dell'Heinemann e del Salvioli.

A conclusioni analoghe, per quanto concerne la R. di W., è pervenuto anche il Baermann, il quale, per quanto non parli di grado di deviazione per l'orientamento diagnostico interpretativo, tuttavia insiste nel concetto che,

(*) Cfr. dott. TRAUGOTT BAUMGÄRTEL: *Die Staatlichen Bestimmungen ueber die Ausführung der Wassermanschen Reaktion*. J. F. Lehmanns Verlag, München, 1922.

nelle deviazioni intense durevoli da lui ottenute, si trattava di individui luetici. Più precisamente, questo A., in 108 osservazioni di malarici, ottenne 88 risultati negativi e 20 positivi. In undici di questi venti — il cui sangue era stato prelevato in crisi febbrile — dopo 2-3-5 giorni, si ebbe risultato negativo, mentre gli altri nove rimasero durevolmente positivi, e con inibizione molto spiccata.

Allo stato attuale delle conoscenze, in conclusione, per quanto riflette la sua importanza pratica, si può ritenere che la R. di W., nelle sue esplicite dichiarazioni di positività, non deve subire menomazioni o relativismi diagnostici neppure in zona malarica e in soggetto malarico in crisi febbrile o di infezione in atto.

Dopo i concordi risultati di molti osservatori (Tschiknawerow, Muscel e Vasiliu, Valerio, Rizzi, Gasbarrini, Baermann, Salvioli) non si può più ormai invocare la influenza deviante il complemento del paludismo cronico sulla Wassermann. Nelle forme acute, in febbre o in atto, durante e subito dopo l'accesso palustre, si possono registrare scarse percentuali di positività, ma esse sono leggere, incostanti, non esplicite: e come tali si possono far entrare in quel complesso di reazioni biologiche, che potrebbero chiamarsi reazioni di gruppo (aspecifiche), in analogia a quanto si verifica nei fenomeni di coagglutinazione, nel senso che indicano uno stato di sensibilizzazione fisico-chimica del siero, che può essere provocato da svariati stati morbosi, malaria in atto fra questi (*).

Nello stesso ordine di idee entrano i reperti di flocculazioni rapide, intense, stabili, che si ottengono con i metodi di flocculazione, comunemente usati a fianco della Reazione di W.

Tale concordanza di reperti fra metodo deviante il complemento e flocculante, nella duplice designazione pratica di specificità e di aspecificità, proietta qualche sprazzo di luce su la portata dottrinaria dei fenomeni di deviazione del complemento e delle flocculazioni in genere e nella malaria in particolare. Sicchè si può arguire che il corpo di dottrina, che si va mirabilmente svolgendo intorno all'intima essenza delle reazioni cosidette immunitarie, non lasci più adito a speranze di poter arrecare luce, con un metodo biologico, nel senso immunitario, alla diagnosi di malaria. Ogni tentativo su questa via, infatti, è andato incontro ed è destinato all'insuccesso, poichè, anche con l'allestimento di antigeni ritenuti specifici (emazie parassitifere, organi mala-

(*) In oltre cinquanta sieri di individui affetti da congiuntivite tracomatosa da noi esaminati con gli stessi criteri (le cui considerazioni dovevano essere ricavate in altra nota) si è arrivati alle stesse deduzioni: le deviazioni forti e le flocculazioni nette mettevano su l'avviso di una infezione sifilitica ignorata, di cui l'osservazione e la terapia conseguente davano la conferma: le rarissime deviazioni, di grado scarso e incostanti, con parallele flocculazioni incostanti e labili, indicavano risultati di aspecificità. Questo criterio interpretativo, anche per altri dati di fatto, si può estendere alla lepra e ad altre condizioni genericamente considerate come responsabili di inibire l'emolisi. In tutte queste condizioni, si deve, perciò, considerare il fenomeno della deviazione, non nella sua lata manifestazione, ma nella sua intensità e nella costanza con cui esso si presenta di fronte ai vari antigeni e ai metodi di flocculazione.

rici, ecc.: De Blasi D., Ferrannini, Gasbarrini, ecc.) i risultati non sono stati differenti da quelli ottenuti con l'impiego di estratti di organi sifilitici o di cuore di cavia o di bue.

Per tanto, ancora oggi, la diagnosi di malaria è legata quasi esclusivamente alla disamina clinica e alla ricerca parassitologica, facilitata, se mai, dagli esami in goccia spessa, agevolata dagli espedienti svariati, diretti a mobilizzare i parassiti dai loro organi di deposito.

***

Qualche parola, ancora, ci sembra utile spendere intorno all'influenza dei sali di chinino su la R. di W., e all'autodeviazione nei sieri malarici. Su la prima questione, rileviamo che l'Heinemann, recentemente, sostiene che le Reazioni di W. e le flocculazioni debolmente positive scomparivano dopo intensa chininizzazione. Egli riprendeva un concetto del Böhm, ribadito, in seguito, con maggiore vigore, dal Casoni, conseguentemente confermato dal Meyerstein, secondo il quale la somministrazione di chinino avrebbe annullato anche reperti positivi di R. di W. negli stessi sifilitici, per cui si concepì di attaccare anche qualche proprietà terapeutica antiluetica a questo medicamento. A noi non risulta questo fatto, e neppure tutti gli studiosi che si sono occupati di R. di W. e malaria hanno ritenuto di ascrivergli una qualunque importanza.

Nei riguardi dell'autodeviazione, dobbiamo confermare l'esistenza, nelle prove con sieri di malarici in atto, a prescindere dalla loro freschezza e da altre condizioni fisiche (emolisi, per deficienze tecniche nella presa del sangue e nel periodo di sieramento). Il Salvioli ha notato un numero notevole di sieri autodevianti; egli riceveva i sieri da Grosseto e, quindi, spesso, in condizioni di non sufficiente freschezza. È noto, infatti, anche a chi ha una modesta pratica di sierologia, come il periodo di tempo oltre che il modo di conservazione, influiscano sui sieri, nel senso che sieri devianti il complemento e sieri non devianti diventano, dopo diversi giorni o qualche settimana, autodevianti. Anche all'infuori di queste condizioni, però, esistono dei sieri, assolutamente freschi, limpidi di malarici in atto, che si dimostrano di per sè stessi inibitori dell'emolisi. Noi abbiamo riscontrato il fenomeno in sieri malarici, nella proporzione dell'8,6 %. Ma esso, come è noto, non è esclusivo della malaria, in quanto venne riscontrato in altre condizioni fisio-patologiche, e da noi stessi in infezioni acute febbrili (tifo, melitense).

Non intendiamo, almeno per ora, entrare nell'essenza di questo interessante fenomeno bio-chimico, d'altra parte molto oscuro e controverso: ci limitiamo soltanto a denunciare il dato obiettivo da noi constatato: che anche nei sieri malarici freschi, limpidi, si riscontra quel particolare stato fisico-chimico che porta alla cosidetta inibizione spontanea dell'emolisi.

In conclusione, dallo studio della questione e dalla nostra personale esperienza, si può desumere:

1) che i metodi biologici per la diagnosi di sifilide non hanno alcuna utilità applicativa per la scoperta della malaria febbrile, in atto, cronica, persino adoperando antig ni preparati con organi malarici;

2) che le reazioni spiccatamente devianti, e devianti e flocculanti, in presenza di diversi antigeni, in soggetti malarici, in febbre e cronici, depongono decisamente per una infezione sifilitica;

3) che la scarsa percentuale (11 %) di deboli deviazioni in malarici febbrili da noi riscontrata rientra nel gruppo delle deviazioni aspecifiche;

4) che l'impiego delle reazioni flocculanti (S. G. e M.) nei soggetti malarici e sifilitici ad un tempo, costituisce un reale progresso nella pratica sierologica, poichè esse confermano le deviazioni *aspecifiche* con le flocculazioni pure aspecifiche (termolabili): e avvalorano, con le reazioni spiccate, nette, *specifiche*, le deviazioni dovute a lue;

5) che si riscontra nella malaria febbrile un certo numero di sieri autodevianti (8 %).

AUTORI CONSULTATI.

BAERMANN U. VETTER. Münch. Med. Woch., 1910.
BÖHM. *Malaria*. Bd. I, H. 3, 1909.
CASONI. Riforma Medica, n. 40, 1910.
DE BLASI D. Annali d'Igiene sperimentale, 1907; Atti Società per la malaria, vol. II, 1910; Il Policlinico, Sez. Prat., 1911.
DE BLASI F. Rivista Sanitaria Siciliana, n. 10, 1919.
DE HAAN u. WELTVREDEN. Arch. f. Schiffs. u. trop. Hyg., 1913, Bd. 17.
DE JONG et MARTIN. Presse Méd., n. 60, 1917.
FERRANNINI. Riforma Medica, 1909, 1911.
FERRARI e GIOSEFFI. Riv. di biochimica e terapia sperimentale, n. 3, 1911.
FLECHTER. The Lancet, 1914.
GASBARRINI. La Clinica Medica Italiana, 1914.
HEHERWERTH a. KOP. Journal of Hyg., vol. 19.
HEINEMANN. Münch. Med. Woch., n. 43, 1921.
HIRCHS. Zeit. f. Hyg. u. Infektkr., 1917.
JACOBSTHAL u. ROCHA LIMA. Derm. Woch., 1914.
JZAR. Acc. Gioenia Sc. Nat. in Catania, 1919 e 1920.
KAHN. Riass. Path., n. 315, 1922.
KIMURA. Paris médical, n. 22, 1912.
JYENGAR. Ind. Jl. of med. Resear., 1920.
MEYERSTEIN. Münch. Med. Woch., n. 11, 1917.
MIRCOLI. Gazz. Ospedali e Clin., 1910.
MUCH und EICHELBERG. Med. Klin., n. 18-39, 1918.
MUSCEL et VASILIU. Compt.-Rendus Soc. de Biol., 1909.
NAPP. Deut. Med. Woch., n. 21, 1908.
PONTANO. Il Policlinico, Sez. Prat., n. 2, 3, 4, 1915.
QUERY. Revue de Path. comparée, 8, 5, 1917.
RIZZI. Il Policlinico, Sez. Med., fasc. 4, 1912.
ROSSI. Zeit. f. Imm. u. exp. Ther., Bd. 8.
SALVIOLI. Gazz. Osped. e Clin., n. 32, 1923.
SCHOO. Tijdschr. voor Geneesk., n. 5, 1909.
SCHUFFNER. Zeit. f. Hyg., u. Infektkr., n. 2, 3, 1912.

THOMSON a. MILLS. The Lancet, t. CXCVI, 1919.
TSCHIKNAWEROW. Russk. Vratsch., n. 25, 1909.
VALERIO. La Rif. Med., 1911.

Congedato il lavoro alla stampa, abbiamo notato su l'argomento un lavoro di MARCIALIS (Gazz. Osp. e Cliniche, 1924), interessante, oltre per l'evoluzione storica della questione, per il fatto che, in un altro centro sierodiagnostico sardo (Ospedale Civile di Sassari), l'A. ha, dietro accertamento della specie parassitaria ottenuto risultati pressochè simili ai nostri. Egli ha esaminato con la W. R. e con la S.-G.: 44 casi di terzana primaverile (tutti negativi): 58 di quartana (1 W + S.-G. —): 71 di estivo-autunnale (5 W ++e 3 W + con 5 S.-G. +): 40 di malaria cronica e 12 di cachessia malarica (tutti negativi): in complesso fra 225 osservazioni di sieri malarici se ne riscontrarono 5 sicuramente luetici e una percentuale di positività minima, pari all'1,7 %, in malarici puri.

II.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. V. ASCOLI

La monocitosi nella malaria.

Dott.ssa MEO-COLOMBO ISABELLA.

Credo opportuno premettere, alle ricerche eseguite nel sangue malarico, un breve riassunto delle idee correnti intorno ai monociti.

Secondo Pappenheim, Banti e Ferrata, i monociti comprendono i grandi mononucleari e le forme di passaggio. Nella colorazione del sangue col May Grunwald e Giemsa, appaiono di solito come cellule più voluminose dei linfociti, con protoplasma abbondante, debolmente basofilo, con eventuali granulazioni azzurrofile. Le granulazioni dei monociti sono più numerose e più piccole di quelle dei linfociti, non presentano come queste l'alone bianco periferico.

Secondo Ferrata, i monociti non contengono mai granulazioni neutrofile nel loro protoplasma.

Il nucleo, talora ovale o reniforme, talora rotondo, è per lo più disposto eccentricamente. La sua struttura è nettamente reticolare, ed il reticolo è a maglie di varia grandezza; il colore è più pallido del nucleo dei linfociti.

Naegeli distingue i giovani monociti, che hanno un reticolo cromatinico molto fine ed un protoplasma privo di granulazioni, dai monociti adulti o vecchi, nei quali il reticolo cromatinico è alquanto grossolano ed in cui si notano granulazioni azzurrofile od ossifile.

La genesi dei monociti ed il posto da essi occupato tra i vari elementi del sangue è una questione tuttora controversa.

Aschoff e Kijono distinsero i monociti del sangue circolante in tre ordini:

istiociti, colorabili vitalmente, derivati dagli istioblasti del connettivo;

monociti linfatici, molto simili ai grossi linfociti e linfoblasti dei follicoli;

monociti mieloidi, probabilmente in rapporto con i mielociti e forse trasformabili nel sangue circolante in granulociti.

In tal senso la parola monocito non è l'esponente di un tipo unico cellulare, ma rappresenta una complessità morfologica diversa per origine e significato anatomico.

Pappenheim e Banti considerano i monociti come una terza specie cellulare del sangue senza rapporto alcuno nè con i linfociti, nè con i granulociti.

Grawitz, Weidenreich, Loewit ritengono i monociti veri anelli di congiunzione tra i linfociti e i polinucleari neutrofili.

Ziegler li crede mieloblasti passati in circolo anche in condizioni normali.

Jagic li ritiene mieloblasti degenerati.

Secondo Schridde sono cellule linfocitarie.

Per Türk sono splenoidociti.

Ferrata ritiene che i monociti siano prodotti di derivazione diretta dalla cellula stipite (emocitoblasta), e cioè cellula a protoplasma basofilo, privo di granuli con nucleo chiaro a finissima struttura reticolare e fornito di uno o più nucleoli.

Secondo Maximow la cellula primitiva (emocitoblasta) deriverebbe nei mammiferi dalla cellula mesenchimatica embrionale dell'area vascolare primitiva; da questa infatti, si differenziano due tipi cellulari, uno dei quali, allungandosi ed appiattendosi, diventa l'endotelio dei vasi primitivi, l'altro liberandosi dai contatti con le cellule vicine ed aumentando la sua basofilia plasmatica, diventa la primitiva cellula del sangue e finisce col càdere nel lume dei vasi primitivi.

Nello stesso tempo alcune cellule endoteliali, ingrossandosi e staccandosi dalla parete vasale, concorrono a costituire le primitive cellule del sangue e morfologicamente corrispondono a quelle derivate dalla cellula mesenchimatica fissa.

Con Negreiros-Rinaldi, Ferrata ha descritto, sotto il nome di monoblasta, le forme di passaggio immature fra gli emocitoblasti e i monociti.

Il monoblasta sarebbe un emocitoblasta con nucleo monocitico, esso conserva i nucleoli e la basofilia plasmatica, mentre la disposizione della cromatina perde la finezza caratteristica di quella del nucleo emocitoblastico presentando strie più manifeste nella massa nucleare.

Studiando la milza malarica gli stessi autori dicono che:

Le cellule monocitoidi, simili ai monociti del sangue circolante, nella milza malarica sono nella maggioranza di origine istioide od emoistioblastica, sia dalle cellule reticolari che dagli endoteli, la maggioranza sono però di origine endoteliale. Gli endoteli e le cellule reticolari mobilitate conservano il loro aspetto clasmocitoide e assumono manifeste funzioni macrofaghe, fagocitando parassiti malarici, pigmento malarico, eritrociti e non di rado granulociti linfociti e plasmazellen. Da questi macrofagi endotelioidi emoistioblastici derivano tipici monociti identici a quelli che si riscontrano nel sangue circolante

nella malaria; in seguito a riduzione di volume della cellula ed al suo arrotondamento, conseguenza in gran parte di un processo di clasmatosi. Nel processo di maturazione il nucleo di poco si modifica: perde generalmente i nucleoli; la struttura cromatinica diventa un po' meno omogenea per la comparsa di alcuni filamenti cromatici più intensamente colorati.

Patella ritiene i monociti cellule endoteliali della parete vasale cedute nel sangue circolante e che subiscono riduzione picnotica del nucleo.

Secondo lui, infatti, il nucleo, negli elementi epitelioendoteliali, quando è normale è centrale. È mantenuto in tale posizione dai filamenti del cariomitoplasma di Schiff-Dacker che lo legano alla membrana della cellula. La morte di tali elementi dissolve i filamenti ed il nucleo diventa eccentrico cadendo al fondo dell'elemento che si fa vescicoloso.

Anche altri (H. Werner Wollemberg, Schilling, Schlupsatze, Ghiron, ecc.) che hanno studiato il comportamento dei monociti in malattie in cui sono aumentati ed in cui si hanno endoteli in circolo (endocardite lenta, malaria) sostengono l'origine endoteliale di almeno una parte dei monociti.

Alcuni inglesi (Downey, ecc.), seguendo le ricerche di Mallory che ha studiato, con particolare interesse, l'evoluzione dei seni linfatici e sanguigni nell'embrione di mammiferi, sostengono che, a differenza dei vasi degli adulti tappezzati da endoteli, le lacune della milza, del midollo osseo del fegato, e forse della tiroide e dei reni sono fessure prive di endotelio e tappezzate da tessuto reticolare. Le ricerche embriologiche di Shollier e Neumann hanno mostrato che tale opinione è indiscutibile pel fegato. Il tessuto reticolare embrionale ha una grande attività proliferativa e produce da una parte gli elementi primitivi del sangue, dall'altra le cellule endoteliali. In tal senso gli elementi reticolari non sarebbero scindibili dagli endoteli, ma potrebbero in essi trasformarsi evolvendosi; la doppia origine (reticolare, endoteliale) dei monociti potrebbe quindi essere considerata unica.

Ma la questione della genesi dei monociti è tutt'altro che risoluta.

Il *numero* dei monociti nel sangue normale oscilla intorno al 6-8 %, le sue variazioni sono in rapporto con cause assai varie.

Una rapida monocitosi è provocata da stati psichici emozionali o da altre lievi indisposizioni senza che vi siano segni obbiettivi di malattia.

Una monocitosi interpretata in genere come segno di difesa è quella che si ha nel vaiuolo, in malattie parassitarie dei tropici, in malattie protozoarie talora in affezioni che decorrono con ittero, in alcuni stadi del tifo, nei carcinomi, in endocardite lenta, in arteriosclerosi ed in altre malattie.

L'aumento più o meno grande che si ha in queste malattie lo fa supporre in rapporto ad un più forte bisogno di elementi fagocitari. Il fenomeno non è, tuttavia, parallelo all'alterazione del sangue e manca nell'emoglobinuria parossistica, in cui si ha emosiderosi degli organi interni.

Esiste inoltre una malattia specifica sistematizzata, bene individualizzata, ed è la monocitoleucemia nella quale l'aumento dei monociti, in numero notevolissimo, è una delle note più caratteristiche della malattia.

Alcuni hanno notato variazioni nel numero dei monociti in rapporto al variare del luogo di prelevamento del sangue (dito, orecchio) e del modo di prelevamento (con o senza massaggio precedente).

Lucey fa notare che si commette un grande errore nella conta differenziale dei leucociti se si usa la 1ª goccia di sangue dal lobulo dell'orecchio, meno frequentemente se si usa la 2ª; l'errore è dovuto alla concentrazione dei grandi mononucleari nei capillari dell'orecchio. Quando questa concentrazione aumenta con la puntura, perchè questa forma come un ostacolo al circolo sanguigno, l'eccesso dei mononucleari appare nella prima goccia di sangue, meno frequentemente nella seconda, mai nella terza. La concentrazione stessa è dovuta alla lenta circolazione di sangue in questa località.

L'orecchio, a causa della sua immobilità, della assenza di contrazioni muscolari, e probabilmente per la esposizione al freddo, è particolarmente soggetto ad avere una circolazione lenta. Se la circolazione è accelerata, ad es., con massaggio, tale concentrazione dei mononucleari non si ha più, ed anche la prima e la seconda goccia di sangue sono l'esponente della circolazione generale (dito).

Hans Werner Wollemberg considerando le ricerche di Lucey e ripetendole nello stesso senso dice che il modo di prelevare il sangue dall'orecchio (senza massaggio) non può essere responsabile della monocitosi che si osserva in tali casi.

Infatti egli ha visto che se monocitosi si notava prelevando il sangue in tal modo, la si aveva anche quando non era usata tale tecnica difettosa, e del resto notava ugual numero di monociti nel sangue del dito e in quello dello orecchio non strofinato, il che fa supporre a lui una monocitosi proporzionale endogena e non in rapporto con errore di tecnica.

Lo studio dei monociti nella malaria, ha assunto un grande interesse dall'inizio della scoperta dei parassiti malarici stessi. La scoperta di questi fu, infatti, preceduta da una serie di ricerche che fecero distinguere i globuli bianchi pigmentati da altri corpi pigmentati differenti. I globuli bianchi pigmentati erano quasi esclusivamente i grandi mononucleari.

Il pigmento ha origine nell'interno del parassita: alla fine della schizogonia, nonchè alla morte e scomposizione dell'ematozoo adulto, si rinviene nel sangue, libero o inglobato dai leucociti (Ascoli).

Nella malaria, Bastianelli, Bignami, Dionisi, Marchiafava, Ascoli, Ciuffini, ecc., hanno osservato che il rapporto tra le singole varietà di leucociti è spostato a favore dei mononucleati grandi; le cifre più comunemente trovate sono: grossi mononucleari 20-30, linfociti 17-30, polinucleari neutrofili 50-60, eosinofili 1-3. In alcuni casi i mononucleari possono oltrepassare i 40 ed arrivare ai 50 % (Ascoli).

L'aumento dei mononucleari è in rapporto con la loro funzione fagocitaria.

Laveran vide che i leucociti erano capaci di fagocitare il pigmento malarico dopo la disgregazione dei corpi parassitari.

In seguito Marchiafava e Celli stabilirono che oltre il pigmento i grandi

mononucleari possono includere parassiti interi e globuli parassitiferi ed osservarono che il fenomeno della fagocitosi può avvenire anche in vitro. Notarono che anche agli endoteli vasali spetta nella malaria una parte importante nella funzione fagocitaria.

Metschnikoff richiamò in seguito l'attenzione sulla importanza della funzione compiuta dai macrofagi della milza e del fegato.

Golgi osservò nella terzana e nella quartana che la fagocitosi si compie con regolarità in corrispondenza di determinate fasi della vita dei parassiti. Egli diede una grande importanza a tale funzione fagocitaria dei mononucleati, attribuendo ad essa la guarigione spontanea dell'infezione e giungendo fino a ritenere probabile che a questa funzione si dovesse il fatto che non ogni febbre malarica diventa perniciosa.

La fagocitosi, secondo Marchiafava e Bignami, non può essere una funzione difensiva di grande valore, perchè non libera l'individuo dalle recidive.

Ascoli ha confermato tutte queste interessanti ricerche, stabilendo che:

1) la fagocitosi viene prevalentemente esercitata dai grandi mononucleari;

2) si esplica su emazie parassitarie, su ematozoi liberi, su pigmento isolato;

3) si presenta nel suo acme in corrispondenza della schizogenesi;

4) è assai attiva dopo l'uso efficace del chinino;

5) i fagociti trasformano i materiali inglobati e vanno incontro essi stessi ad alterazioni istologicamente riconoscibili.

Si deve aggiungere che la funzione fagocitaria è esercitata largamente anche dagli endoteli vascolari là dove il sangue e specie i globuli parassitiferi ristagnano; specialmente nella milza, nel fegato, nonchè nel cervello, nell'intestino, ecc. Si trovano inoltre parassiti e globuli parassitiferi inclusi nelle cellule della polpa splenica e nel fegato nelle cellule di Kupfer.

Il decorso della fagocitosi è uguale nella quartana e nella terzana benigna (Golgi), differisce nella terzana maligna (Marchiafava, Bignami, Bastianelli), corrispondendo il massimo numero dei leucociti in fagocitosi al periodo della schizogenesi (Ascoli). Il reperto dei leucociti pigmentati è frequente e abbondante nella terzana maligna, diventa enorme in alcune perniciose (5-6 fagociti per campo).

Sotto l'azione del chinino la fagocitosi si fa più intensa. Dopo la febbre i macrofagi vanno scomparendo perchè si rifugiano negli organi di deposito o degenerano e sono sostituiti da nuovi mononucleati.

Ricerche personali.

Ho studiato la monocitosi seguendo i malarici ricoverati in Clinica dal giugno di quest'anno. Ho seguito circa trenta casi.

Nello studio di questi ammalati mi sono prefissa di vedere le variazioni del numero dei monociti del sangue in rapporto con i periodi febbrili, con la somministrazione del chinino, ed (in qualche caso sottoposto ad una serie di irradiazioni sulla milza) anche con le irradiazioni.

Riferendomi ai lavori di Lucey e di H. Werner Wollemberg, che si sono occupati delle modificazioni numeriche dei monociti nelle diverse gocce di sangue prelevato dall'orecchio, senza o con precedente massaggio, ho eseguito prima una serie di ricerche in rapporto a tali variazioni, ed ho visto che esse mancano assolutamente.

Le varie gocce di sangue (1, 2, 3), prelevato dall'orecchio sono perfettamente uguali per ciò che riguarda il numero dei monociti o presentano oscillazioni del tutto trascurabili.

Non esistono differenze in rapporto con un massaggio precedente o con la mancanza di esso. Tra il sangue prelevato dal dito e quello dell'orecchio esiste una differenza per lo più minima, ed il num'ro dei monociti è in genere maggiore (1-4 %) nel sangue dell'orecchio.

Nel sangue dell'orecchio si nota una prevalenza di elementi monocitarii degenerati, rispetto al sangue del dito.

Come colorazione ho sempre usata la colorazione doppia col May-Grunwald e Giemsa.

CASI CLINICI.

CASO I. — R. G. N. 37 uomini. Anni 35. Entra in Clinica il 3 luglio.

A 15 anni ebbe malaria ed il tipo febbrile ricordato dal paziente è quello della terzana benigna. Con intervalli di apiressia, più o meno lunghi, l'infezione durò 18 mesi. A 23 anni fu colto nuovamente da malaria per pochi giorni. Nel 1922 ebbe ancora febbri diagnosticate per malariche. Da quattro giorni, a giorni alterni è colto da febbre avente i caratteri delle precedenti.

Il paziente entra dunque in Clinica al 5° giorno dall'inizio delle febbri; all'esame del sangue si notano i parassiti della terzana benigna (anelli e forme mature occupanti gran parte dell'emazia ingrandita e impallidita).

Emoglobina 75; emazie 3900000; valore globulare=0,96; leucociti 4800; formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 39; polinucleari eosinofili 1; polinucleari basofili 1; linfociti 30; monociti 28 (16 grandi, 12 di media grandezza); cellule di Türk 1.

Il paziente è tenuto fino al giorno 17 senza chinino, il 17 riceve un grammo di chinino per iniezione e la febbre scompare del tutto, prende ancora chinino nei giorni successivi (per bocca 1 gr. 1/2 al giorno). Esce il giorno 22 senza febbre. I parassiti non si rinvengono più all'esame del sangue dopo il giorno in cui ha iniziata la cura chininica.

In tutto il periodo di degenza in Clinica si nota un numero di monociti molto elevato, il quale presenta sistematicamente un'elevazione in rapporto coll'elevarsi della temperatura insorgente col brivido.

Dopo l'attacco febbrile si ha una diminuzione dei monociti.

Con la prima somministrazione di chinino si previene l'attacco febbrile e il numero dei monociti sale da 25 a 32 poi scende di nuovo e quasi progressivamente. Il paziente esce il giorno 22 con 18 % monociti.

In tutti gli esami dello striscio si rivela che i monociti si presentano di varia grandezza: alcuni, di media grandezza sono un po' più grandi di un polinucleare neutrofilo, altri sono grandi circa il doppio di un polinucleare neutrofilo.

Si presentano in genere come cellule a protoplasma ampio, lievemente basofilo, senza o con minute granulazioni azzurrofile.

In alcuni casi piuttosto rari il protoplasma ha una tinta che si avvicina alla neutrofila e può presentare granulazioni ossifile. Il nucleo di solito è eccentrico ed ha una struttura reticolare, il reticolo è a maglie di varia gran-

dezza, talora infatti gli spazi acromatici inclusi nella rete sono appena percettibili, talora sono abbastanza ampi. La rete è formata di filamenti di vario spessore. Si nota all'esame di uno striscio del giorno 7 luglio ore 18 (temperatura 36), fra gli altri, un elemento che presenta forma allungata, protoplasma neutrofilo con granulazioni ossifile, includente due granuli che hanno i caratteri della melanina; il nucleo è reticolare.

Un altro elemento simile al precedente, col nucleo eccentrico a forma di clava, presenta 4 granuli di melanina inclusi nel protoplasma, dei quali uno occupa l'insenatura nucleare.

Si nota ancora fra i mononucleari tipici un elemento a protoplasma non molto ampio, intensamente basofilo, di aspetto areolare, privo di granulazioni, il nucleo centrale ha una netta membrana nucleare, la struttura è reticolare ed il reticolo molto fine; ad un estremo del nucleo si nota un nucleo (cellula istioide).

In quasi tutti gli strisci è notevole il numero dei monociti contenenti vacuoli per lo più nel protoplasma. Tali vacuoli sono di varia grandezza e variano nel numero (da 1 a 4).

Il numero dei monociti con vacuoli in alcuni casi raggiunge il 6 % dei monociti.

Rilevante è ancora in questo caso la presenza di elementi in degenerazione. Si tratta di nuclei reticolari simili del tutto a quelli dei monociti, varii per forma, i quali o mancano interamente di protoplasma all'intorno o ne presentano qualche traccia in degenerazione.

CASO II. — L. F. N. 34 uomini, anni 20. Entra in Clinica il 4 luglio.

Il 30 giugno è stato colto per la prima volta da febbre elevata preceduta da brivido e che rimise con profusa sudorazione. Nei giorni successivi la febbre si è ripresentata con eguali caratteri, di solito il massimo di febbre era verso le 12 del mattino, e l'altezza della temperatura era uguale non a quella del giorno precedente ma a quella del terzultimo giorno.

L'esame del sangue è positivo per la terzana benigna e fa rilevare due tipi parassitarii in contemporanea evoluzione.

Emoglobina 80; emazie 4400000; valore globulare 0,90; leucociti 5900; formola leucocitaria: polinucleari neutrofili 53; polinucleari eosinofili 3; polinucleari basofili 1; linfociti 27; monociti 16.

Il paziente entra in Clinica al quinto giorno, dall'inizio della febbre. Resta senza somministrazione di chinino fino al giorno 17 ed il tale periodo si vede il succedersi della febbre quotidiana prodotta dalle due generazioni di parassiti alternantesi. I monociti aumentano durante tale periodo ed ancora più dopo la somministrazione del chinino per cui raggiungono il numero di quaranta. Si mantengono poi sempre elevati pur mancando qualsiasi elevazione febbrile ed il 31 luglio (15 giorni cioè dalla cessazione della febbre) sono in numero di 18. Dopo la somministrazione del chinino i parassiti non si trovano più in circoio.

L'esame degli strisci fa notare al solito monociti grandi (60 % dei monociti) e monociti di media grandezza. I monociti contenenti vacuoli nel protoplasma sono numerosi, si notano spesso delle cellule di Türk, frequenti sono le cellule che hanno segni di degenerazione nel protoplasma e nel nucleo.

In un unico campo microscopico (preparato del 7 luglio ore 18) si notano fra gli altri: un elemento della grandezza di un grande monocito di forma allungata con granulazioni ossifile nel protoplasma basofilo, nucleo rotondo, eccentrico a struttura reticolare, reticolo: fine. Al centro del nucleo vi è un piccolo nucleolo (elemento istioide); un altro elemento (istioide) grande con protoplasma basofilo, nucleo reticolare a reticolo fine, due nucleoli, vacuoli nel protoplasma; un monocito con un vacuolo nel nucleo; un elemento mononucleato dalla forma allungata, irregolare con protoplasma basofilo omogeneo contenente un vacuolo, nucleo centrale reticolare con due nucleoli.

Si notano con frequenza in quasi tutti gli strisci alcuni èlementi istiioidi del tutto simili a questi descritti e non è raro osservare elementi con i caratteri degli endoteli.

Caso III. — Z. A., N. 29 uomini, anni 14. Entra in Clinica il 26 giugno. Dal giorno 20 è colpito a giorni alterni da intenso brivido di freddo e febbre che raggiunge e supera i 40° e rimette con sudori profusi.

Entrato in clinica al sesto giorno dall'inizio della febbre.

L'esame del sangue è positivo per la terzana benigna, i parassiti sono in numero scarso (forme anulari, forme mature) ed occupano quasi interamente l'emazia ingrandita ed impallidita.

Emoglobina 70; emazie 3600000 = valore globulare 0,97; leucociti 3400; formola leucocitaria: polinucleari neutrofili 50; polinucleari eosinofili 2; polinucleari basofili 0; linfociti 24; monociti 26.

All'ingresso in clinica esiste dunque già una spiccata monocitosi, durante il periodo di degenza i monociti arrivano fino al 36 %.

Nulla di particolarmente rilevante (riguardo ai monociti) notasi in questo caso; dalla somministrazione del chinino in poi notasi una diminuzione di essi. Non si nota rapporto alcuno con le irradiazioni.

I monociti sono al solito varii per grandezza. Alcuni sono privi di granulazioni, altri ne presentano delle fini azzurrofile. Rare sono qui le forme vacuolari, e le forme degenerative non sono numerose. Si nota qualche endotelio e qualche cellula istioide. Non si notano granuli di melanina fagocitati dai monociti.

Caso IV. — C. S., N. 38 uomini, anni 25. Entra in Clinica il 23 giugno. È stato sempre bene. Da circa 5 giorni è colpito da febbre molto alta nelle ore pomeridiane che finisce nelle ore della notte. Il paziente in questi giorni non ha mai preso chinino.

L'esame del sangue il giorno 23 fa notare scarse forme mature di terzana benigna.

Emoglobina 78; emazie 4100000 = valore globulare 0,95; leucociti 5000; formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 54; polinucleari eosinofili 2; polinucleari basofili 0; linfociti 28; monociti 16.

Il paziente è stato senza alcun trattamento dal 23 al 29, giorno in cui si sono iniziate delle serie di irradiazioni alla milza, prima quotidiane dal 29 al 4 luglio, poi a giorni alterni.

Il giorno 6 luglio il paziente ha ingerito chinino eludendo la sorveglianza. Il paziente è uscito dalla clinica il giorno 10 luglio completamente apirettico.

Negli esami di sangue durante la degenza in clinica si è osservato che nel 4 % dei monociti si notano vacuoli nel protoplasma. Oltre alle comuni forme si notano alcuni elementi mononucleati dal protoplasma intensamente basofilo, di aspetto quasi reticolare, formato da sottilissimi filamenti intrecciantisi (mitocondri). Il nucleo rotondo eccentrico ha una netta membrana nucleare, una struttura reticolare a reticolo per lo più finissimo; in alcuni casi è bene evidente un nucleolo (elementi istioidi).

Si nota anche qualche endotelio (elemento fusato con protoplasma tra il basofilo ed il neutrofilo, ricco di fini granulazioni ossifile, nucleo centrale reticolare, reticolo fine).

Per le variazioni del numero dei monociti in rapporto con la temperatura, colle irradiazioni, e col chinino, sommariamente si può dire che il numero dei monociti è aumentato durante l'attacco febbrile; nei periodi di apiressia pur essendo di molto aumentato rispetto al numero normale è stato più basso che durante la febbre; le oscillazioni in rapporto con le irradiazioni hanno sempre avuto un valore minimo. Dopo il chinino s'è avuto un aumento del numero dei monociti che sono arrivati a 28; poi il numero di essi è diminuito ed il 10 luglio il paziente è uscito dalla clinica con 14 monociti per cento.

Dopo le irradiazioni è stato più cospicuo di prima il numero degli elementi in degenerazione e vacuolari.

Caso V. — F. G., N. 68 donne, anni 34. Entra in Clinica il 29 giugno. Due mesi fa in zona malarica contrasse infezione malarica col marito ed i figli. Fece cura chininica e si rimise presto e bene. Lo scorso mese di sera ebbe bri-

vido, poi febbre, poi sudorazione. La sintomatologia si ripetè spesso altre sere, mentre qualche attacco ebbe inizio di mattina. Aveva sempre cefalea e durante l'apiressia dolori ossei. Da qualche giorno ha febbre.

All'entrata l'esame del sangue fece notare numerosi anellini di terzana maligna e qualche semiluna.

Emoglobina 60; emazie 3500000 = valore globulare 0,85; leucociti 4600; formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 50; polinucleari eosinofili 2; polinucleari basofili 0; linfociti 30; monociti 18.

Dal 29 al 3 luglio la paziente resta senza prendere chinino, il giorno tre comincia ad ingerire 1 gr. e mezzo di chinino al giorno. In tutto il periodo di degenza in Clinica presenta sempre un numero alto di monociti (18-28) che diventa meno elevato dopo la caduta della febbre.

In qualche esame del sangue si nota la presenza di cellule istioidi e di qualche monocito inglobante granuli di pigmento.

Caso VI. — M. M., N. 67 donne, anni 31. Entra in Clinica il giorno 11 luglio ed ha con sè una bambina di 10 mesi che allatta.

10 giorni fa dice di esser stata colpita improvvisamente da senso di freddo, da vomito alimentare, poi mucoso. Ebbe anche diarrea, le scariche furono frequentissime con traccie di sangue. La febbre insorta dopo il brivido raggiunse i 38,5 e scomparve la sera con abbondantissima sudorazione che continuò tutta la notte. La mattina seguente ebbe di nuovo febbre con gli stessi caratteri, accompagnata sempre da diarrea, mentre il vomito non si presentò più. Tali attacchi si ripeterono ininterrotti per 7 giorni.

L'esame del sangue, praticato appena la malata entra in Clinica prima che si inizi la rapida ed intensa cura chininica, fa rilevare la presenza di numerose forme anulari di terzana maligna.

Emoglobina 64; emazie 3200000 = valore globulare 1; leucociti 4000; formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 46; polinucleari eosinofili 2; polinucleari basofili 0; linfociti 30; monociti 22.

La somministrazione del chinino fa rapidamente aumentare ancora più il numero dei monociti, poi essi oscillano intorno al 30 %, ed il giorno 30 luglio la paziente esce sfebbrata e con ancora 22 monociti %.

Nei periodi in cui la febbre è finita si notano spesso dei grandi monociti contenenti granuli di pigmento. Si notano spesso cellule istioidi ed endoteli. Numerose sono le cellule degenerate e vacuolari.

Caso VII. — M. D., N. 67 donne, 10 mesi. Trovandosi in Clinica con la madre ricoverata per malaria dal giorno 11, è stata colta il giorno 17 luglio da febbre seguìta da sudori. La febbre è ricomparsa il giorno seguente.

L'esame del sangue fa notare i parassiti della terzana maligna.

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 39; polinucleari eosinofili 2; polinucleari basofili 1; linfociti 50; monociti 8.

Si somministra euchinina 1 gr. al giorno. Durante il periodo di degenza i monociti arrivano fino a 18.

Caso VIII. — Malarico con perniciosa venuto in coma il 14 luglio al IX Padiglione del Policlinico. L'esame del sangue praticato subito all'arrivo del malato fu positivo per la terzana maligna.

Si osservarono numerosi globuli rossi contenenti parassiti pigmentati, forme di terzana maligna che di solito si riscontrano solo negli organi interni. Si notavano numerose semilune. Dopo l'esame del sangue gli fu somministrato chinino per iniezioni. Morì l'indomani. Dopo pochi minuti dalla morte gli fu praticato nuovamente l'esame del sangue prelevandolo dalla vena.

Formula leucocitaria prima del chinino: polinucleari neutrofili 42; polinucleari eosinofili 1; polinucleari basofili 0; linfociti 23; monociti 34.

Subito dopo morte i monociti sono 50 %.

Di questi il 50 %, e cioè il 25 % di tutti i leucociti, contengono granuli di pigmento. Numerose sono fra tanti monociti le forme giovani e gli endoteli dei

quali alcuni fagocitano pigmento. Alcuni monociti inglobano nel loro protoplasma un globulo rosso con granuli di pigmento malarico, per lo più il protoplasma presenta intorno agli elementi inclusi una specie di vacuolo che leva qualsiasi dubbio sulla realtà della inclusione.

Il nucleo del monocito per lo più eccentrico si presenta, talora, incavato, ed accoglie il globulo rosso nella sua concavità.

Si notano due elementi endoteliali che fagocitano emazie con pigmento. I polinucleari non contengono pigmento.

Dopo morte sono stati colorati gli strisci del cervello, midollo osseo, milza, fegato, ed allestiti preparati istologici degli stessi organi ed in più dei polmoni e dei reni.

Esaminando gli strisci: Nel cervello si notano in gran quantità monociti carichi di pigmento malarico, o di emazie pigmentifere o di parassiti (in massima parte semilune).

Gli strisci del midollo osseo prelevato da una costola fanno notare gran quantità di emazie cariche di granuli di pigmento o di parassiti. I parassiti in gran numero si vedono anche liberi. I grandi monociti presentano quasi tutti granuli di pigmento piccoli o grandi per lo più addossati al nucleo.

Spesso invece del pigmento il protoplasma dei monociti contiene parassiti pigmentati liberi o inclusi in emazie; attorno agli elementi inclusi il protoplasma si presenta di solito rarefatto vacuolare.

Accanto ai monociti, numerosi sono gli elementi che possono riportarsi alla serie monocitica per la struttura nucleare; sono elementi a protoplasma intensamente basofilo, variamente ampio, omogeneo, contenente granuli di pigmento o parassiti o piastrine ecc. Il nucleo è centrale, poco colorato, reticolare a reticolo finissimo, con uno o più nucleoli. La grandezza di tali elementi è molto varia, e così la struttura, poichè si possono notare tutti i gradi intermedi fra queste che sono cellule immature ed i monociti.

Gli altri elementi (megacariociti, plasmazellen, fibroblasti ecc.) non esercitano la fagocitosi.

Negli strisci della milza si notano cellule di forma e dimensioni variabilissime le quali fagocitano nel protoplasma o pigmenti o parassiti o emazie pigmentifere; non è raro vedere nel protoplasma di tali cellule elementi non più riconoscibili poichè degenerati.

Le cellule fagocitarie sono in genere elementi molto grandi (da uno a 4 volte la grandezza di un polinucleare neutrofilo) a protoplasma lievemente basofilo, talora omogeneo e quasi compatto, talora reticolare, talora areolare, formato in ogni caso dall'addossarsi più o meno stipatamente di minutissimi filamenti (mitocondri). Talora il protoplasma contiene fini granulazioni ossifile.

I nuclei di tali cellule, pur presentando una struttura reticolare sempre nettamente visibile, hanno talora un aspetto a spugna essendo molto grossolani gli strati cromatinici che formano il reticolo, alle volte la cromatina è più strettamente addensata e più finemente stratificata.

Tali cellule contengono spesso uno o più nucleoli.

La forma di tali cellule è variabile potendo essere allungata, rotondeggiante ecc.

Numerosi monociti fagocitano pigmento e parassiti.

Negli strisci del fegato il numero dei parassiti è assai scarso. Le cellule di Kupfer contengono qualche parassita e pigmento.

L'esame istologico di pezzi fa notare:

Cervello. — Già a piccolo ingrandimento microscopico i capillari sanguigni sono nettamente visibili come piccole strie nere che attraversano il campo in varie direzioni; esaminando con la lente ad immersione il preparato (in tutti i preparati ho usato la colorazione con l'ematossilina ed eosina) si vede che i parassiti sono sparsi in gran numero nella sostanza cerebrale. Le pareti vasali sono tappezzate dagli elementi endoteliali i quali contengono in gran quantità pigmento malarico o parassiti. Tali elementi presentano in alcuni punti il nucleo protundente verso il lume vasale.

Nei vasi si vedono emazie di cui alcune sono cariche di pigmento o parassiti, monociti anch'essi in fagocitosi e qualche endotelio.

Il reperto microscopico vasale è uguale in tutti gli organi interni osservati, e rappresenta nei polmoni e nei reni la sola alterazione istologica.

Nel *midollo osseo* si nota nel reticolo fibrillare un gran numero di cellule monocitoidi macrofaghe, cellule giovani ed adulte, a carattere reticolare (struttura nucleare simile ad una spugna, uno o più nucleoli), o a carattere endoteliale (struttura cromatinica fine e stipata). Il reperto vasale è quello descritto pel cervello.

Nella *milza* a tale reperto vasale accentuatissimo si unisce quello di numerosi elementi reticolari ed endoteliali in attività fagocitaria.

Nel *fegato* si notano pigmentate le cellule di Kupfer ed i vasellini sanguigni. Rispetto agli altri organi qui il pigmento è scarso.

Caso IX. — N. 58 donne. Entra in Clinica il 23 novembre perchè accusa dall'ultima gravidanza (condotta a termine nel gennaio 1923 con la nascita di un bambino che ha con sè perchè lo allatta) dolore al fianco ed all'ipocondrio sinistro. Non ha mai avuto febbre nè brivido; ha sempre vissuto con la famiglia in zone malariche (Fogliano, Cisterna, Campomorto).

Il bambino ha dieci mesi, è nato da parto normale e la madre non notò mai nulla di anormale nel modo di crescere. Non ebbe mai febbre.

L'esame obbiettivo mise in rilievo nella madre e nel figlio un notevole ingrandimento della milza (in alto alla 7ª costola sull'ascellare anteriore, in basso debordante circa tre dita dall'arco costale nella madre; palpabile all'ombelicale trasversa nel bambino).

L'esame del sangue ha messo in rilievo le stesse forme anulari di terzana primaverile nella madre e nel bambino.

Madre: Emoglobina 60; emazie 3000000 = valore globulare 1; leucociti 5000

Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 48; polinucleari eosinofili 2; polinucleari basofili 0; linfociti 22; monociti 23; cellule istioidi 1; endoteli 1.

Figlio: Emoglobina 45; emazie 2400000 = valore globulare 0,90; leucociti 4300. Formula leucocitaria: polinucleari neutrofili 27; polinucleari eosinofili 2; polinucleari basofili 2; linfociti 60; monociti 9.

CONCLUSIONI.

Riguardo alla tecnica di prelevamento del sangue, si può dire che non esista differenza apprezzabile, nel numero dei monociti, tra il sangue prelevato senza massaggio e quello prelevato in seguito a strofinio dell'orecchio.

Nel sangue dell'orecchio, i monociti sono talora del 2-4 % in maggioranza rispetto a quelli del sangue del dito, tuttavia ciò non è costante.

La Scuola Romana (Marchiafava, Ascoli, ecc.) già da molto tempo ha dato grande valore alla monocitosi spiccata nella malaria, tanto da farla assurgere a segno diagnostico di una certa importanza nella mancanza del reperto parassitario nel sangue.

Non mi è capitato di osservare ammalati prima del terzo giorno dall'inizio della febbre, nei malarici studiati ho sempre riscontrato al quarto giorno una monocitosi spiccata. Al terzo giorno, tale carattere non è costante, pur notandosi un lieve aumento (10-14 %) rispetto al numero dei monociti normali (4-6 %).

Nelle forme di terzana maligna e nelle forme doppie di terzana benigna, il fenomeno è più accentuato.

In rapporto con la febbre, si nota che di solito durante il brivido si ha un aumento numerico dei monociti, aumento che si mantiene costante durante l'ac-

me febbrile e persiste fino alla sudorazione, nel quale periodo qualche volta si accentua ancora.

Nei periodi di apiressia, si nota in genere, una diminuzione rispetto al l'aumento verificatosi durante la febbre, ma il numero dei monociti è sempre elevato, specie se la febbre dura da qualche tempo.

Se l'apiressia dura da quindici, venti giorni, la monocitosi si abbassa, pur essendo sempre lievemente elevata rispetto alla norma. Dopo qualche mese (1-2) dalla cessazione delle febbri non si riscontra più; si nota invece negli individui che hanno i parassiti in circolo anche se non hanno mai avuto febbre.

La somministrazione del chinino, di solito, eleva il numero dei monociti: tale elevazione non persiste a lungo.

Nei bambini manca di solito la monocitosi, ma si accentua la loro fisiologica linfocitosi.

Nella malaria acuta, i monociti hanno i caratteri dei monociti giovani (re ticolo cromatinico molto fine, non granulazioni nel protoplasma), nella malaria cronica, anche quando non si è mai avuto febbre, prevalgono i monociti adulti (reticolo nucleare grossolano, granulazioni azzurrofile e talora ossifile nel protoplasma).

Di solito, nella malaria, accanto ad un numero rilevante di monociti si notano in circolo cellule istioidi; tali elementi (che sono i progenitori dei mono citi secondo le vedute della maggior parte degli autori) passano nel sangue in numero più rilevante (1-3 %) nei casi gravi, nei quali la reazione difensiva dell'organismo deve avvenire prima che i monociti abbiano avuto il tempo di completare interamente la loro evoluzione.

Non è raro, osservare che la monocitosi non è in rapporto con la gravità della infezione; infatti vi sono casi di terzana benigna che si accompagnano al 40 % di monociti, mentre casi di terzana maligna, anche gravi, possono accompagnarsi al 10-20 % di monociti.

In casi di terzana maligna, spesso si osservano monociti inglobanti granuli di melanina, anche se non si notano parassiti in circolo.

Nel caso di perniciosa seguita da morte, già descritto, il 50 % dei monociti, inglobavano melanina; di essi il 3 % contenevano parassiti nell'interno del loro protoplasma (alcuni liberi altri inclusi in emazie). All'intorno di tali parassiti, si notava un vacuolo, per cui gli elementi potevano realmente ritenersi inclusi nel protoplasma e non sovrapposti.

In quasi tutti i casi di malaria, si notano endoteli in circolo. In quel caso di perniciosa seguita da morte, alcuni endoteli inglobavano pigmento malarico, ed in uno era contenuta una emazia parassitifera.

Gli elementi endoteliali in circolo, esercitanti una funzione fagocitaria, erano già stati visti da molti, principalmente da Marchiafava e Celli.

Gli elementi istioidi non esercitano mai in circolo una funzione fagocitaria

La presenza di vacuoli, vari per grandezza e per numero, è frequente nel protoplasma dei monociti nella malaria.

Non è raro osservare, specie nei casi in cui il numero dei monociti è ele-

vato, dei nuclei isolati privi di gran parte o di tutto il protoplasma, in punti dove gli altri elementi presentano intatta la loro forma e struttura.

Tali nuclei presentano in alcuni punti ben conservata la loro struttura reticolare, mentre in altri punti la cromatina si presenta disciolta.

Nel sangue malarico da una parte si nota, dunque, un notevole aumento dei monociti, dall'altra i segni più o meno manifesti di degenerazione (vacuoli nel protoplasma e nel nucleo, presenza di nuclei più o meno degenerati con totale o parziale scomparsa del protoplasma).

L'esame degli organi interni, mostra che un fatto si nota a carico di tutti (cervello, midollo osseo, milza, fegato, polmoni, reni) ed è la presenza nelle pareti endoteliali dei capillari sanguigni di elementi inglobanti i parassiti. I capillari, ricchi di emazie inglobanti parassiti, contengono monociti ed endoteli in attività fagocitaria.

Nel midollo osseo e nella milza, gli elementi fissi del connettivo, esercitano la fagocitosi; la quale è, dunque nella malaria, funzione dei monociti e degli elementi reticolo endoteliali che, secondo le opinioni di numerosi autori, possono in seguito a più o meno spiccati processi trasformativi, originare i monociti stessi.

Perchè nella malaria l'organismo presenti, come risposta agli stimoli particolari agenti sul sistema emopoietico, costantemente una mononucleosi, noi non lo sappiamo; ma questa non è l'unica elettività per particolari elementi del sangue determinata da particolari agenti patogeni.

Mononucleosi e fagocitosi, sono due fatti inscindibili.

Per il meccanismo onde origina, la fagocitosi risulta essere il portato della reazione biologica all'infezione. Se la cessazione degli accessi febbrili, cioè a dire l'arresto nello sviluppo asessuale del parassita non è effetto esclusivo dell'intensità della fagocitosi, come a principio sembra abbia ritenuto Golgi, innegabilmente rappresenta assai più che un mezzo di depurazione meccanica del sangue, di esportazione delle scorie parassitarie (Ascoli).

LETTERATURA.

Ascoli V. *L'utilità dell'esame di sangue per la diagnosi della malaria*. B. S. Lancisiana, Roma, 1892.

Ascoli V. *Sul decorso annuale dell'epidemia malarica*. Policlinico, Sez. Pratica, 1901.

Ascoli V. *Lo scoppio epidemico delle febbri malariche*. Policlinico, Sez. Pratica, 1903.

Ascoli V. *Il pigmento malarico*. Atti del Congresso di Budapest (Sez. malattie tropicali) e Policlinico. Sez. Medica, 1910.

Ascoli V. *La Malaria - Parassitologia - Patologia e Clinica - Epidemiologia - Profilassi e importanza sociale*. Unione Torinese, 1915, XXX.

Alder Albert. *Zur morphologie der Monozyten*. Folia Haematologica, Bd. XXVIII, Oktober 1922.

Bastianelli G. *I leucociti nell'infezione malarica*. Bollettino della R. Accademia Medica di Roma, anno XVIII, fasc. V, 1892.

Cordomatis F. *Die phagocytose bei Malaria*. Centr. für Bakter. I orig., 1908, Bd. XLVIII.

Ciuffini P. *La formula ematologica nella malaria*. Rivista critica di Clinica Medica, 1906.

Di Guglielmo G. *Sulla primitiva cellula migrante*. Haematologica, vol. III, fasc. V, settembre 1922.

Dionisi. *Sulle variazioni di elementi figurati nel sangue nelle febbri malariche*. Policlinico, Sez. Medica, 1901

DOWNEY. *The structure and origin of the lymph sinuses of mammalian lymph nodes and their relations to endothelium and reticulum.* Haematologica, vol. III, fasc. V, settembre 1922.

FERRATA A. *Le emopatie.* I volume. Società Editrice Libraria.

FERRATA A. e NEGREIROS-RINALDI. *Emoistioblasti e monociti nella milza malarica.* Haematologica, vol. I, fasc. II, aprile 1920.

FREHSE. *Beobachtungen über Monozyten.* Folia Haematologica, XXVIII Band, Oktober 1922.

LUCEY H. C. *Observations bearing on the reliability of the large mononuclear Leucocyte count as an aid to diagnosis of malaria.* Proceedings of Royal Society of medicine, V, XIV, n. 12, October 1921.

MARCHIAFAVA e BIGNANI. *L'infezione malarica.*

PATELLA. *La genesi endoteliale dei monociti delle forme di passaggio e dei così detti linfociti del sangue.* Haematologica, vol. IV, fasc. I, gennaio 1923.

SCHILLING. *Ueber hochgradige Monozytosen mit macrofagen bei endocarditis ulcerosa und über die erkunft der grossen Mononuclearen.* Münch. Mediz. Wochenschrift.

SCHILLING. *Ueber das leukozyten bild bei variola vera.* Münch. Mediz. Wochenschrift, H. 5, Seite 54.

WERNER WOLLEMBERG H. *Beiträge zur monociten frage.* Aus der I. Med. Klinik Charité: Zeitschrift für Klinische Medizin, Band 95, Juli 1922.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretta dal prof. GIACINTO VIOLA

Studio sull'andamento dell'infezione malarica nel periodo interepidemico 1922-1923 in una zona del delta del Po (Po di Goro).

Dott. RODOLFO VIVIANI e dott. GIUSEPPE MARTINELLI.

Le nostre ricerche sono state compiute nell'intento:

1) di studiare l'endemia malarica specialmente dal punto di vista parassitologico, nella zona del delta del Po;

2) di indagare qual'è il decorso dell'infezione nel periodo interepidemico, allo scopo di mettere in evidenza l'entità del fenomeno dei portatori di schizonti e la lunga durata dell'infezione con forme asessuali.

Lo studio di quest'aspetto dell'infezione malarica è in stretto rapporto con il problema ancora insoluto della patogenesi delle recidive.

Criteri per giudicare della entità dell'endemia malarica.

Fra i vari criteri per giudicare della gravità dell'endemia malarica, il più attendibile è la percentuale degli individui che risultano infetti, considerando la popolazione globale della zona malarica, compresa quella che al momento dell'esame non presenta manifestazioni febbrili. I metodi di esame di arricchimento, universalmente usati per la ricerca dei protozoi circolanti nel sangue,

hanno permesso di sostituire questo criterio all'altro meno sicuro dell'indice splenico, poichè il tumore di milza può essere, sì, considerato come indizio di infezione malarica, ma non dice se questa infezione è in atto o pregressa. Purtroppo la pratica metodica dell'esame del sangue, fatta allo scopo di stabilire l'entità dell'endemia malarica in una data zona, esige una ricerca più lunga e perizia nei metodi di laboratorio, ed è per questo che mentre i dati riguardo l'indice splenico sono numerosi nella letteratura, i dati riguardanti la percentuale degli infetti dimostrabili in un dato momento nelle zone malariche sono scarsi.

Ziemann fra gli europei del Duala trovò il 6 %, Stephens e Christophers, citati da Ziemann, in Lagos trovarono il 9 %.

Grassi a Fiumicino e a Porto nel 1922 e 23 ha rivolto in modo speciale l'attenzione ai bambini, adottando il metodo della goccia spessa, così come Schiassi aveva fatto nel 1921 nel Basso Piave. I risultati dei suo esami sono da lui stesso enunciati nel modo seguente:

« Al principio dell'aprile 1922, di 160 ragazzi delle scuole di Fiumicino, se ne trovarono infetti 12, tutti di terzana. Presso a poco alla stessa epoca, alla scuola di Porto, su 20 ragazzi se ne trovò infetto 1 del pari di terzana.

Nel novembre-dicembre del 1922, furono esaminati 200 ragazzi che frequentavano le scuole di Fiumicino e di Porto (molti compresi già nell'esame dell'aprile 1922): ne risultarono positivi 7; 1 di terzana; 1 di quartana e cinque di estivo autunnale; di questi 4 con semilune (tutti individui che erano per noi molto sospetti di essere parassitizzati).

Voglio aggiungere che il 15 dicembre dello stesso anno ho pensato di guardare se le cose a Maccarese, già campo di lavoro dell'amico Dionisi, andassero differentemente che a Fiumicino. Alla scuola c'erano 22 bambini, i quali in complesso venivano curati. Uno solo aveva parassiti estivo autunnali senza semilune. Invece su 24 adulti, i quali si curavano male, 10 avevano i parassiti autunnali, 3 con semilune.

Il marzo 1923 furono esaminati tutti i bimbi di Porto e Fiumicino, di cui molti compresi già negli esami precedenti. La cifra degli esaminati sale a 368: si ebbero solo 10 reperti positivi, fra cui 5 terzanari, 1 estivo autunnale senza semilune e 4 con semilune. Contemporaneamente si esaminarono 134 adulti e si trovarono 6 positivi, 4 terzanari e due estivo autunnali, uno di questi con semilune (sempre individui tutti molto sospetti di essere parassitizzati).

Se si confrontano questi dati con quelli delle ricerche compiute da Schiassi nel basso Piave durante il 1921 e 22, si rimane veramente sorpresi della diversità dei reperti. Difatti egli a Capo Sile, zona di malaria molto grave (cioè con predominio dell'infezione estivo-autunnale, durante tutto l'anno 1921, ad eccezione del mese di maggio), trovò fra i bambini presenti a scuola una percentuale di infetti oscillante fra il 65 e il 54 %; a Paludello, zona di malaria di media gravità, la percentuale degli infetti oscillò fra il 37 e il 28 %. Fra gli adulti (13 persone) di una famiglia abitante nella bonifica del Consorzio, fra Paludello e Capo Sile, il 53 % di infetti.

Queste cifre sono così diverse da quelle di Ziemann, Stephens, Christophers e Grassi, da far pensare o ad una diversità sostanziale di condizioni sperimentali, nel senso che le zone malariche studiate non sono paragonabili fra loro per gravità dell'infezione, oppure ad un diverso comportamento dell'infezione nelle zone costiere dell'Adriatico, nell'Agro Romano e nell'Africa.

Nell'intento di portare un contributo allo studio dell'entità dell'infezione presente in una zona malarica finora poco studiata dal punto di vista parassitologico, come quella del delta del Po, abbiamo esteso le nostre ricerche ai bambini delle scuole di Goro, Gorino, Torre Abbà e S. Maria in Bosco, come avevano fatto Schiassi a Capo Sile e Grassi a Fiumicino.

Località studiate.

Dalla raccolta dei decreti riguardanti le zone malariche del Ferrarese, risulta che nei comuni di Argenta, Berra, Bondeno, Cento, Codigoro, Comacchio, Copparo, Ferrara, Formignana, Jolanda di Savoia, Lago Santo, Massa Fiscaglia, Mesola, Migliarino, Ostellato, Portomaggiore e Vigarano Mainarda, v: sono zone più o meno estese considerate infette. In realtà, se si eccettui qualche caso sporadico d'infezione verificantesi saltuariamente in qualche paese dell'alto Ferrarese, si può affermare che ormai la malaria è limitata alla sola plaga del basso Ferrarese.

Recentemente però l'infezione ha fatto la sua ricomparsa, in proporzione abbastanza rilevante, nelle località di Ravalle, Porporana e Casaglia, in comune di Ferrara, nelle quali furono sospesi durante la guerra alcuni lavori di bonifica idraulica.

Per poter iniziare con profitto le nostre ricerche abbiamo scelto il comune di Mesola, che, data la sua situazione topografica, avevamo ragione di ritenere come una delle zone più colpite, ed abbiamo rivolto la nostra attenzione alle frazioni di Goro, S. Maria in Bosco, Torre Abbà e Gorino, perchè più facilmente accessibili in confronto di altri paesi sperduti nelle valli.

Per le nostre ricerche abbiamo scelto i bambini, per le stesse ragioni che ispirarono gli studi del prof. Schiassi. « Contrariamente a quanto si verifica per gli adulti, nei bambini, sia per trascuratezza o per repugnanza a prendere il chinino, sia per la deficienza del servizio sanitario nelle zone malariche, sia per il particolare decorso della malaria infantile, sia per la mancanza di categoriche istruzioni sulla durata della cura, la infezione evolve spesso indisturbata da qualunque intervento terapeutico ». Inoltre la comodità di trovare sempre i bambini riuniti a scuola, facilita notevolmente le ricerche.

Nostra intenzione era quella di esaminare il sangue agli stessi soggetti almeno una volta al mese, dal dicembre al giugno.

Tutti i soggetti da noi esaminati (la cui età variava fra i sei e i dieci anni) non presentavano al momento dell'esame l'accesso, e se si eccettuano pochi in cui la malaria sofferta appariva da un accentuato pallore del volto, negli altri la malaria risultava soltanto dai dati anamnestici.

* * *

Goro, frazione del comune di Mesola, in provincia di Ferrara, proprio sul confine del Polesine, sorge sulla destra del Po di Goro, poco prima che questo si getti in mare. È situato quasi completamente in terreno paludoso e le sue scuole raccolgono, oltre ai bambini del piccolo paese, anche quelli dei casolari sparsi in mezzo alle valli circostanti. La popolazione vive quasi esclusivamente della pesca in mare: questa notizia è importante, perchè può renderci conto della maggior frequenza della malaria fra le donne e i bambini. Difatti la pesca in mare viene compiuta quasi esclusivamente di notte, per cui gli uomini si allontanano dalla zona malarica proprio nelle ore in cui è più facile contrarre l'infezione. A Goro prelevammo il sangue in quattro epoche diverse e cioè il 15 dicembre, il 24 gennaio, il 26 marzo e il 29 maggio u. s.

In tutte e quattro le occasioni abbiamo sempre prelevato il sangue a tutti indistintamente i bambini presenti a scuola, senza preoccuparci degli infetti negli esami precedenti ed è perciò che su 106 soggetti, 23 hanno potuto essere esaminati 4 volte, 20 tre volte, 53 due e 10 una sola volta.

S. Maria in Bosco. È un povero e piccolo paesetto situato al limitare del gran Bosco della Mesola; vi si accede per la strada che viene da Pomposa, la quale si divide poco prima di arrivare a Mesola.

Gli abitanti di questo paese sono occupati in lavori agricoli e di sterro nelle vicinanze ed anche nell'interno del gran Bosco, dove pure vengono impiegati per le grandi battute di caccia.

Colà ci siamo recati, il 3 gennaio 1923, ed abbiamo prelevato il sangue a 57 bambini; ma per averne trovato uno solo infetto (terzana primaverile) non abbiamo creduto opportuno continuarvi le ricerche.

Per notizie raccolte sul posto dal medico e dalla popolazione, S. Maria in Bosco ha fama di essere una delle zone colpite maggiormente dalla malaria.

Torre Abbà. Trovasi fra Mesola e Goro, sulla strada che unisce questi due paesi. Il nucleo centrale di questa frazione è dato da pochissime case fra cui una chiesetta che è pure adibita a scuola. Come a S. Maria in Bosco, gli abitanti sono occupati in lavori agricoli.

Anche qui ci siamo recati il 3 gennaio 1923 ed abbiamo esaminato il sangue a 48 bambini con esito completamente negativo, per cui non abbiamo insistito nelle ricerche (1).

Gorino. È situato alcuni km. oltre Goro sull'argine destro del Po di Goro. Per arrivarvi abbiamo dovuto servirci di una barca, perchè l'unica strada per cui è possibile accedervi, nell'inverno è resa addirittura impraticabile.

Considerando che la località è eminentemente palustre, pensavamo di riscontrarvi una fortissima percentuale di infetti, certo maggiore che a Goro, ma anche qui, con grande sorpresa su 37 bambini il 26 febbraio 1923, tre soli infetti, tutti di terzana primaverile.

(1) Da notizie raccolte dal medico del luogo, dalle maestre e dalla popolazione, Torre Abbà risultava un paese molto colpito dalla malaria.

Avremmo voluto ritornare ancora a Gorino, ma la grande difficoltà dell'accesso non lo ha consentito.

Tecnica adoperata.

Ci siamo serviti del metodo della goccia spessa di *Ross*, la cui utilità pratica è universalmente riconosciuta.

Nell'allestimento dei preparati abbiamo seguito le norme del prof. Schiassi. Avendo avuto occasione di allestire goccie spesse di sangue, parecchi giorni dopo il prelevamento, abbiamo potuto convincerci della verità di una osservazione del prof. Schiassi, e cioè che l'essiccamento del sangue protratto per più giorni, è una condizione molto favorevole alla perfetta conservazione degli elementi figurati del sangue (globuli bianchi e piastrine) e dei parassiti. Però la demoglobinizzazione del sangue così a lungo essiccato, richiede una maggiore durata dell'azione dell'acqua distillata.

Per la conservazione, il trasporto e l'allestimento contemporaneo dei molti preparati, ci siamo serviti di cassette di legno, suddivise in 40 caselle, per avere il vantaggio di una numerazione in serie dei preparati stessi, e per la demoglobinizzazione contemporanea di molti vetrini, abbiamo adoperato l'apparecchio ideato dal prof. Schiassi, consistente in una bacinella sui cui lati corti vanno sospese 4 o 5 doccie orizzontali, suddivise in scompartimenti in ognuno dei quali va immerso un vetrino.

Le infezioni da schizonti nel periodo interepidemico ed i portatori di malaria.

Poichè il parassita dell'estivo-autunnale fu riscontrato in tre casi non si può ricavare alcun criterio per giudicare dell'andamento di questa infezione nel periodo interepidemico.

E occupiamoci della terzana primaverile.

Dal precedente specchio risulta in modo evidente come la percentuale dei reperti di soli gameti sia insignificante rispetto al reperto di soli schizonti o di schizonti e gameti.

Questo fatto, che concorda pienamente con le osservazioni della malaria del basso Piave, contrasta con quanto si afferma da molti AA., che durante l'apiressia rimangono in circolo i soli gameti.

Siccome la maggior parte di questi infetti, nella stagione endemica precedente aveva avuto accessi febbrili, la distinzione in portatori di soli gameti e in portatori di schizonti e gameti, non può avere il significato attribuitole da Garin, secondo il quale nei malarici gli accessi determinerebbero una immunità rispetto alle forme asessuali, rendendo così i colpiti portatori di soli gameti. Ricorderemo a questo proposito che i nostri dati confermano l'osservazione di Schiassi, secondo il quale « quando si parla di portatori di gameti, l'espressione si riferisce al reperto trovato in un certo momento e che muta incessantemente ».

I. — Esami di sangue eseguiti nella scuola di Goro.

Num.	Cognome e Nome	15 dicembre 1922	24 gennaio 1923	26 Marzo 1923	29 maggio 1923
1	Marangoni J., f.	++ Gameti e schiz. terzana prim.	— Esame negativo		
2	Barini C., f.	+ Gameti e schiz. terzana prim.	— Senza febbre dall'estate		
3	Ferrari A., f.	+ Schiz. anulari - Non febbre dall'estate	— Non febbre nell'intervallo		
4	Mantovani F., f.	+ Gameti - Forme moltiplicazione della terzana primaverile	— Senza febbre dall'estate		
5	Tumiati J., f.	+ Schiz. anulari - Mai febbre	—		
6	Guidi F., f.	+++ Forme moltiplic. terz. prim. - Sfebbrata da estate	++ Schizonti - Schizogonie - Gameti di t. p.		
7	Branchi P., m.	— Non ha mai avuto febbre	+ Schizonti di t. p. - Non febbre nell'intervallo	— Non febbre nell'intervallo	
8	Paesanti A., m.	++ Schizog. - Schironti - Gameti di t. p. - Spesso febbre	++ Schizonti - Schizog. - Gameti di t. p. - Ha febbre	+ Schizogonie e schizonti sempre di t. p. - Febbre	Ha sempre preso chinino
9	Maranosni L., m.	++ Schizonti anulari - Mai febbre	+ Schiz. anul.	+ Schizonti anulari	—
10	Buttini G., m.	++ Schiz. e gameti t. p. - Mai febbre	—	—	
11	Trapella E., m.	+ Schiz. - Forme ameboidi - Schizogonia t. p.	— Mai febbre nè prima nè in intervallo	+ Schizog. - Schizonti t. p.	
12	Veronesi L., m.	— Mai febbre	— Non febbre in intervallo	+ Schizonti e gameti t. p.	
13	Marandella F., m.	+ Schizogonie . Schiz. anul. - Gameti t. p.	—	+ Schizonti t. p.	
14	Ghezzo Di, m.	+ Gameti, anelli, schizogonie t. p.	+ Reperto invariato - Mai febbre dall'estate	+ Schizonti e gameti t. p.	++ Schizonti e gameti t. p
15	Boscoli C., m.	+ Gameti - Schiz. anul. - Schizog. terzana primaverile	+ Gameti, anelli t. p. - Mai febbre dall'estate		
16	Giannella L., m.	+ Schizonti e gameti t. p. - Dall'estate non febbre	—	—	—
17	Bruciaferri E., m.	++ Semilune + Anelli + Gameti terzana primaverile	++ Semilune + anelli - Mai febbre dall'estate	+ Semilune	+ Schizonti e gameti t. p.
18	Biolcati A., m.	+ Schiz. anulari di t. p. - Dall'estate non febbre	—	—	—
19	Barini N., m.	+ Gameti e schizonti t. p.	—	—	—
20	Ghezzo De, m.	—	—	—	+ Schizonti t. p.
21	Migliorini A., m.	—		++ Schizonti + gameti t. p.	—
22	Barini M., f.	—		—	+ Schizonti e gameti t. p.
23	Soncini P., f.	+ Gameti - Schizonti - Forme moltipl. t. p.			
24	Veronesi S., f.	+ Forme ameb. t. p. - Mai febbre	—	—	—
25	Peroni E., f.	+ Schizonti anulari		—	
26	Curti A., f.	— Mai febbre	++ Schizog. - Schiz. - Gameti t. p. - Non febbre	+ Stesso reperto	+ Schizonti e gameti t. p.
27	Ricci T., f.	+ Anelli - Non febbre dall'estate	—	—	—

Num.	Cognome e Nome	15 dicembre 1922	24 gennaio 1923	26 Marzo 1923	29 maggio 1923
28	Pezzolati M., f.	— Mai febbre	+ Schizog. - Schiz. t. p. - Non febbre	—	+ Schizonti e gameti t. p.
29	Marangoni L., f.	— Mai febbre	— Non febbre	— Non febbre	++ Schizonti + Gameti t. p.
30	Feggi S., f.	+ Gameti - Forme moltipl. - Schizonti t. p.	—	— Mai febbre dall'estate	
31	Farinelli E., f.	+ Forme moltipl. - Gameti - Schizonti t. p.	— Mai febbre dall'estate	+ Schizog. - Schizonti - Gameti terzana primaverile	
32	Giannella M., f.	—	— Ha avuto febbre nell'intervallo	—	+ Schizonti e gameti t. p.
33	Scarpa S., f.	++ Gameti e schiz. t. p. - Mai febbre	++ Schizogonie + Gameti - Schiz. terzana primaverile	+ Gameti e schiz. t. p.	+ Gameti t. p. - Mai avuto febbre
34	Bussi S., f.	— Mai febbre	++ Schizog. + Schizonti t. p. - Non febbre	—	—
35	Branchi A., f.	+ Gameti e schiz. t. p.	—	— Mai febbre dall'estate	++ Gameti e schizonti t. p.
36	Armari P., f.	+ Gameti - Schiz. - Schizog. t. p.	—	—	— Mai febbre dall'estate
37	Brugnoli C., f.	+ Gameti t. p. - Dall'estate mai febbre	— Ha avuto febbre giorni innanzi	+ Schizog. - Schiz. - Gameti t. p.	++ Schiz. - Schizog. - Gameti terzana primaverile
38	Biolcati T., f.	— Dall'estate mai febbre	+ Gameti anelli t. p. - Non febbre	—	—
39	Giannella U., m.		+ Anelli - Mai febbre	—	
40	Conventi G., m.		— Febbre 2 mesi innanzi - Prese chinino	+++ Schizog. - Schiz. - Gameti terzana primaverile	
41	Biolcati O., m.		— Mai febbre - Mai chininizzato	+ Schiz. t. p. - Non febbre in intervallo	
42	Branchi L., m.		++ Schizonti - Gameti t. p. + Semilune	+ Semilune - Ha avuto febbre 4 mesi innanzi senza prendere chin.	
43	Selvatico P., m.		++ Schiz. + Schizog. - Gameti terz. pr. - Febbre giornaliera	++ Schizonti e gameti t. p.	
44	Maestri P., m.		— 2 mesi innanzi febbre	+ Gameti t. p.	
45	Ricci P., f.		— Mai febbre dall'estate	+ Schizonti t. p.	
46	Boscoli D., f.		+ Schiz. e gameti t. p. - Semilune - Mai febbre	—	
47	Telolli C., m.		+ Gameti t. p. - Dall'estate mai febbre	—	—
48	Migliorini G., f.		— Dall'estate mai febbre	++ Gameti e schiz. t. p.	++ Gameti e schiz. t. p
49	Guidi O., m.		+ Schizog. - Gameti - Schiz. t. p. - Febbre qualche giorno innanzi	+ Schizogonia - Schiz. - Gameti terzana primaverile	+ Gameti e schizonti
50	Pezzolati P., m.		— Dall'estate mai febbre	+ Schizog. - Gameti t. p. - Mai febbre nell'intervallo	+ Schizonti t. p.
51	Cinti T., m.		+ Schizog. - Schiz. t. p. - Dall'estate non febbre		
52	Maestri I., f.		— Mai febbre	++ Schizonti e gameti t. p.	
53	Veronesi A., m.		— Febbre 2 mesi innanzi - Prese chinino		+ Gameti e schizonti t. p
54	Ghezzo A., f.		— Mai febbre dall'estate		+ Schizonti t. p.

Nota. — Per esprimere l'entità della carica parassitaria ci siamo serviti dei seguenti simboli: + = pochi parassiti; ++ = discreto numero. Il risultato negativo dell'esame è indicato con —. Schiz. = schizonte; Schizog. = schizogonia; t. p. = terzana primaverile.

II. — Quadro riassuntivo degli esami di sangue eseguiti dal dicembre 1922 al 29 maggio 1923 nelle scuole elementari di Goro (Delta del Po).

DATA	Numero dei bambini esaminati	Reperti positivi		Terzana primaverile				Estivo-autunnale				Infezioni miste di terzana primaverile e estivo-autunnale	Infezioni con schizonti				Percentuale di ciascuna specie parassita		
		Numero	Percentuale	Numero	Con soli schizonti	Con soli gameti	Con schizonti e gameti	Numero	Con soli schizonti	Con soli gameti	Con schizonti e gameti		Terzana primaverile	Estivo-autunnale	Totale	Percentuale	Terzana primaverile	Estivo-autunnale	Mista
1922																			
15 dicembre	64	27	42 %	26	11	1	14	—	—	—	—	1	26	—	26	96 %	96,3 %	—	3,7 %
1923																			
24 gennaio	94	19	20 %	16	6	1	9	—	—	—	—	3	18	—	18	94,7 %	84 %	—	16 %
26 marzo	64	18	28 %	16	2	1	13	2	—	2	—	—	15	—	15	83,9 %	88,8 %	11,2 %	—
29 maggio	51	20	39 %	20	7	1	12	—	—	—	—	—	19	—	19	95 %	100 %	—	—

A prova di ciò citeremo alcuni casi scelti fra i soggetti da noi esaminati:

1) Brugnoli Clara. Nel dicembre presentava soltanto gameti di terzana primaverile, in gennaio il reperto è stato negativo; in marzo si sono riscontrate schizogonie e gameti; in maggio numerosi schizonti schizogonie e gameti.

2) Bruciaferri Elisio. Nel dicembre presentava semilune e gameti e schizonti della terzana primaverile; in gennaio ha perduto i gameti della terzana primaverile; in marzo ha solo semilune e in maggio ritornano le forme di terzana primaverile e scompaiono le semilune.

3) Scarpa Savina. In dicembre presentava schizonti e gameti della terzana primaverile; in gennaio parecchie schizogonie, qualche gamete e rari anellini; in marzo rari gameti e schizonti; in maggio rari gameti.

Da questi casi risulta chiaramente che se l'esame del sangue veniva ripetuto in epoche diverse, ora si trovavano gameti ora schizonti e che in un dato momento nei bambini non febbricitanti, non sottoposti a cura chininica, l'infezione, nella quasi totalità dei colpiti, era rappresentata da schizonti (con o senza gameti).

Koch nel 1900 avendo osservato, nelle zone malariche delle regioni tropicali, il reperto di plasmodi ad ogni stadio di sviluppo nel sangue di indigeni senza l'accesso, definì questo particolare stato dell'infezione malarica «malaria latente». Ziemann la chiamò «malaria attiva afebbrile».

Riguardo al significato clinico di questo stato dell'infezione Laveran (1907) dice che la presenza di schizonti nel sangue di individui che da un certo tempo dimostrano fenomeni clinici malarici sta a preludere l'insorgenza di un accesso febbrile.

Ulteriori ricerche compiute specialmente durante la guerra (Simons, Zondek, Kaminer, Garin, Schiassi) hanno dimostrato come questo concetto non sia più sostenibile; la verità si è che non basta constatare la presenza di schizonti per presagire a colpo sicuro un accesso imminente e che non basta nemmeno constatare una notevole carica parassitaria con la presenza di forme di moltiplicazione.

Dalle nostre ricerche risulta infatti che i reperti positivi e che nel totale la quasi totalità dei reperti positivi e che nel totale di questi, cioè 84, fu riscontrato in 25 casi la presenza di schizogonie mentre i bambini si trovavano a scuola, non avevano febbre e spesso non l'avevano avuta da molto tempo e non la ebbero in seguito.

Diffusione dell'infezione nella stagione interepidemica.

Riguardo la gravità dell'endemia nella zona malarica da noi studiata durante il periodo interepidemico 1922-1923, risulta dal quadro 1° che una forte percentuale dei bambini esaminati (il 51 %) presentava l'infezione, percentuale assai notevole qualora si consideri che i soggetti esaminati, per il fatto stesso di essere presenti a scuola, erano in buone condizioni di salute e che fra gli infetti ve n'è sempre un certo numero non dimostrabile con l'esame del sangue.

Ma si può dire di più: si può pensare che la quasi totalità dei bambini di quella zona malarica avesse in quell'epoca l'infezione. Difatti i soggetti esaminati 4 volte ammontano a 23; orbene in ben 18 di questi cioè nel 78 % furono dimostrati i parassiti in almeno uno degli esami fatti. I soggetti esaminati tre volte sono 20; in 15 cioè nel 75 % fu riscontrato il parassita in almeno uno degli esami fatti. I soggetti esaminati due volte sono 53; in 19 cioè nel 36 % fu riscontrato il parassita in almeno uno degli esami fatti. I soggetti esaminati una sola volta sono 10; in due cioè nel 20 % fu riscontrato il parassita. Da ciò è lecito arguire che se tutti i bambini fossero stati esaminati almeno 4 volte i reperti positivi, nel decorso della stagione interepidemica, si sarebbero elevati al 70 % circa.

Patogenesi delle recidive.

Lo studio dei portatori di malaria ha una grande importanza in rapporto con la dottrina della patogenesi delle recidive.

La fortissima percentuale di reperti con schizonti che abbiamo potuto mettere in evidenza nei bambini di Goro, si accorda con la dottrina di Bignami e Ross, secondo la quale le recidive, anche quelle a più lunga scadenza, sono dovute a moltiplicazioni di forme asessuali, sopravissute in qualche territorio vascolare durante la latenza.

Questa dottrina che è confortata dai dati di Simons, Ghiron, Schiassi, Zondek, Kaminer, trova una valida conferma almeno per ciò che riguarda i bambini anche nelle nostre osservazioni, mentre invece la dottrina di Grassi (*) seguita ancora da Schaudinn, Ascoli, Nocht, Pontano, ecc., secondo la quale le recidive sarebbero dovute all'attività riproduttiva schizogonica di elementi sessuali femminili (macrogameti) è basata sulla prova di un piccolissimo numero di osservazioni di macrogameti di terzana primaverile in fase schizogonica (forme di Schaudinn).

Recentemente Pontano ha portato alla stessa dottrina il contributo di esperimenti assai interessanti. Egli ha scelto un gruppo di malarici il cui sangue conteneva schizonti e gameti dell'estivo-autunnale, e un altro gruppo il cui sangue conteneva soltanto schizonti. Dopo una intensa chininizzazione, quando ripetuti esami di sangue non dimostravano per più giorni di seguito gli schizonti, ha inoculato 8-10 cmc. di sangue dei malarici di entrambi i gruppi a individui non malarici.

Sei soggetti furono inoculati col sangue dei malarici del 1° gruppo (contenente prima della chininizzazione gameti e schizonti): di essi 4 contrassero la malaria; 3 soggetti furono inoculati col sangue dei malarici del secondo gruppo (contenente prima della chininizzazione soltanto schizonti): nessuno contrasse la malaria.

Ciò dimostra secondo Pontano che la malaria può essere trasmessa da uomo a uomo sperimentalmente per mezzo dei gameti.

(*) GRASSI ora ha abbandonata la sua ipotesi.

Il Pontano non si nasconde la obbiezione che il sangue apparentemente infetto di soli gameti potesse contenere nella massa di 10 cmc. schizonti facilmente sfuggiti all'osservazione diretta dell'esame in grosse gocce. Tuttavia egli trae dal suo materiale statistico la conclusione a favore della virtù infettante dei gameti trasmessi da uomo a uomo. Naturalmente tale conclusione è solo di probabilità e acquisterebbe un valore sempre maggiore da statistiche fatte su più numerosi esperimenti, se non vi si opponessero difficoltà facilmente immaginabili.

Concludendo: finchè la dottrina dell'attività riproduttiva schizogonica dei gameti femminili non si sarà arricchita di prove più sicure noi riteniamo che la persistenza degli schizonti per tutto il periodo interepidemico, in una così alta percentuale di soggetti senza febbre, costituisca una prova molto valida, almeno pei bambini della zona malarica dell'alto Adriatico, in favore della dottrina di Bignami e di Ross.

RIASSUNTO.

Le ricerche degli AA. sono state compiute nell'intento: 1) di studiare l'endemia malarica specialmente dal punto di vista parassitologico nella zona del delta del Po finora non ancora studiata; 2) di indagare qual'è il decorso dell'infezione nel periodo interepidemico, allo scopo di mettere in evidenza l'entità del fenomeno dei portatori di schizonti e la lunga durata della malaria allo stato latente, colla presenza nel sangue periferico di forme asessuali.

L'attenzione fu rivolta ai bambini delle scuole e precisamente e quelli di Goro, dopo risultati negativi a S. Maria in Bosco, a Torre Abbà e a Gorino. In queste tre località l'esame di circa 40 bambini per ogni località (in tutto 140), aveva dimostrato la presenza di soli sei infetti, per cui la ricerca, in seguito, fu proseguita soltanto a Goro.

A Goro fu esaminato il sangue a 106 bambini presenti a scuola, il 15 dicembre 1922, il 24 gennaio 1923, il 26 marzo 1923, il 29 maggio 1923.

La percentuale dei reperti positivi fu del 42 % in dicembre; del 20 % in gennaio; del 28 % in marzo; del 39 % in maggio.

Riguardo alla specie di infezione predominava di gran lunga la terzana primaverile, poichè l'estivo-autunnale fu riscontrata soltanto in 3 soggetti.

Inoltre è da notare che questi soggetti, tutti bambini fra i 6 e 10 anni, sebbene si trovassero a scuola senza febbre e in condizioni di buona salute erano nella grandissima maggioranza infetti con schizonti e precisamente nella percentuale del 95 % salvo che nel marzo, quando la percentuale degli infetti con schizonti scese all'83 %. Di questi soggetti non pochi presentavano forme di moltiplicazione schizogonica sebbene dai dati anamnestici risulti che parecchi non avevano avuto da mesi e non ebbero in seguito accessi febbrili.

Le ricerche degli AA. dimostrano:

1) che nella zona del Po di Goro addossata al gran Bosco della Mesola nella stagione interepidemica 1922-1923 un terzo dei bambini presenti a scuola

senza febbre e in buone condizioni di salute dimostrava costantemente l'infezione della terzana primaverile e nel 95 % colla presenza nel sangue di schizonti.

2) che la persistenza degli schizonti per tutto il periodo interepidemico in una così alta percentuale di soggetti senza febbre costituisce una prova molto valida della dottrina di Bignami, riguardante la patogenesi delle recidive, secondo la quale le recidive anche quelle a più lunga scadenza, sono dovute a moltiplicazione schizogonica di forme asessuali sopravvissute in qualche territorio vascolare durante la latenza. Ciò vale non solo per i bambini del delta del Po ma anche per la malaria del Basso Piave dove il fenomeno dei portatori di schizonti secondo gli studi dello Schiassi del 1921 si era presentato nei bambini e negli adulti come a Goro.

BIBLIOGRAFIA.

GARIN. *Sur la génèse du paludisme.* Presse Médicale, 1917, n. 31.
GRASSI. *Contributi malariologici.* Rendiconti della R. Accademia Naz. dei Lincei, 1923.
KOCH. *Zusammenfass. Darstellung der Erg. der Malaria - Expedition.* Deutsche med. Wochenschr., 1900, n. 45-50.
LAVERAN. *Traité du Paludisme.* Paris, 1907.
PONTANO. *Sulla riproduzione sperimentale della malaria per mezzo dei gameti.* Policlinico, Sez. Med., n. 6, 1923.
F. SCHIASSI. *La malaria e le sue forme atipiche.* Cappelli, Bologna, 1923.
SIMONS. *Malariaerfährungen.* Berl. Klin. Woch., 1919, n. 43-44.
STEPHENS e CHRISTOPHERS (cit. da ZIEMANN).
ZIEMANN. *Die Malaria,* 1917.

IV.

ISTITUTO CLINICO PAULISTA SÃO PAULO (BRASILE)

Contributo allo studio del "mal de engasgo„.

(Disfagia da spasmo del cardias).

Dott. EVOBRAS VAMPRÉ, Direttore.

Quando nel luglio del 1919, ad istanza di Arturo Neiva, allora Direttore generale di Sanità dello Stato di S. Paolo, scrivemmo la nostra prima monografia sul *mal de engasgo*, eravamo ben lungi dal supporre che alcuni anni dopo avremmo avuto l'onore di comunicare alla Società di medicina e chirurgia di S. Paolo la cura chirurgica di un altro caso di questa malattia.

La nostra monografia ebbe il merito di avere suscitato lo studio di una malattia che, malgrado la sua vasta diffusione nell'interno del nostro paese, pur tuttavia non è ancora sufficientemente conosciuta. Lo studio del *mal de engasgo* ricevette notevole impulso dai lavori di Neiva e Penna, i quali osservarono che nel Brasile centrale la malattia si manifesta con insolita frequenza, ciò che, a prima vista, fece pensare ad una malattia locale; in seguito ad ulteriori studi essi si convinsero che la malattia si trova dovunque, pur riconoscendo che nel Brasile centrale essa incontri condizioni speciali, favorevolissime al suo svi-

luppo. In S. Paolo e Goyaz la malattia va scomparendo (Neiva e Penna). Nelle regioni secche di Bahia, Pernambuco e Piauhy, gli AA. notarono che la malattia aumenta in modo veramente spaventevole. Il numero dei casi osservati direttamente o identificati per informazioni attinte sul luogo è talmente grande da farci affermare, senza tema di esagerare, che la malattia domina in quelle regioni con carattere epidemico. Questo fatto meritò speciale rilievo da parte degli AA., poichè, quantunque il *mal de engasgo* sia una malattia forse conosciuta in tutto il mondo fin da epoche remote, pur tuttavia nessun autore la segnalò finora come frequente, a eccezione forse di Jefferys e Maxwell, che probabilmente la riscontrarono con relativa frequenza in Cina. Neiva e Penna videro ed esaminarono *alcune centinaia di individui* affetti da *mal de engasgo*.

Il *mal de engasgo* è una malattia di tutte le età; di regola comincia tra i 20 e i 30 anni; è stata verificata però persino nei lattanti e oltre il 40° anno. Tutte le osservazioni e le informazioni raccolte da Neiva e Penna sono unanimi nell'affermare che il male, una volta acquisito, non abbandona mai più il paziente. Vi sono casi in cui i pazienti diventano cachettici per deficienza di alimentazione e varie persone riferiscono casi di morte per inanizione, data la impossibilità da parte dei pazienti di ingerire qualsiasi alimento.

Il *mal de engasgo* si osserva con maggiore frequenza tra gli uomini non essendo difficile notare varii membri della stessa famiglia attaccati dal male. Neiva e Penna non poterono raccogliere dati coi quali si potesse emettere un giudizio sicuro sulla ereditarietà e contagiosità del male. La credenza, del resto, nella contagiosità del male è molto radicata nelle campagne, tanto che in alcune famiglie è già invalso l'uso di separare piatti, posate e bicchieri delle persone affette. Esaminando ripetute volte il sangue di un ammalato durante tre mesi e inoculando lo stesso sangue in préas (*cavea aperea*) Neiva non notò nulla di anormale.

La malattia alle volte si manifesta improvvisamente, dopo un violento sforzo muscolare o dopo una corsa; altre volte la difficoltà della deglutizione si va aggravando a poco a poco. Gli elementi solidi sono ingeriti con difficoltà sotto la spinta di qualche sorso d'acqua. I liquidi caldi e gli alimenti in genere presi caldi provocano fenomeni di disfagia meno intensi perchè di più facile ingestione. Alle volte, quando la malattia è più grave, gli ammalati si soffocano anche con sola acqua e persino con la propria saliva, di notte. Per far cessare la soffocazione, ordinariamente l'ammalato beve acqua a piccoli sorsi; altre volte, nei casi più intensi, sente la necessità di camminare, alzare le braccia, sospendersi, coricarsi o rotolarsi per terra, provocare ruttiti e vomito per trovare un po' di sollievo. Alcuni ammalati riescono ad alimentarsi solamente stando in piedi o camminando.

Il *mal del engasgo* non è continuo, persistente, duraturo; esso è intermittente. Alle volte, senza motivi apparenti, l'ammalato deglutisce facilmente per ore, settimane, mesi e anche anni (osservazione n. V, Neiva e Penna). Altre volte la soffocazione è così accentuata, la impossibilità di deglutire così intensa che l'ammalato finisce col desistere dal tentativo di alimentarsi.

L'*engasgado* va soggetto a ruttiti frequenti, soffre di acidità ed ha cattivo alito. Vomita frequentemente. Non sono vomiti nel vero senso della parola, come abbiamo avuto l'opportunità di osservare nelle nostre radioscopie; sono piuttosto rigurgiti, come affermava, or non è molto, il nostro compianto maestro Luiz Pereira Barreto. Gli ammalati di *mal de engasgo*, di solito, non si lamentano di gastralgie, nè di dolori all'epigastrio, spontanei o provocati; vanno soggetti però con frequenza a stitichezza ribelle. Oltre Neiva e Penna, i quali hanno pubblicato il migliore lavoro comparso fin oggi sul *mal de engasgo*, descrivendolo, sotto il nome di disfagia spasmodica, per essere stato segnalato da Hoffmann con questo nome fin dal 1740, oltre gli AA. citati, altri scienzati brasiliani si sono occupati dell'argomento — notevoli sopratutto Teodro Langaard, Luiz Pereira Barreto, Carlos Botelho, Diogo de Faria de Carvalho, Marcos Arruda, Reichert, Ignacio de Rezende, Bittencourt Rodrigues, Tiberio de Almeida, Sergio Meira, Guilherme Ellis, Pedro de Eezende, Coriolano Burgos, Ulysses Paranhos, Lemos Torres, Olympio da Fonzeca — le cui opinioni abbiamo già riprodotte nella nostra prima pubblicazione.

Emettemmo allora la dottrina della *Teoria spasmodica del diaframma* come spiegazione patogenetica del *mal de engasgo*, dottrina che oggi riconosciamo come insostenibile. Varii interventi praticati dal prof. A. C. de Camargo sull'orificio esofageo del diaframma con resezione dei pilastri del diaframma, non diedero alcun risultato. In un paziente in cui furono resecati i pilastri del diaframma, il *mal de engasgo* è andato aumentando sempre più, fino a rendersi necessaria l'apertura di una fistola gastrica, per evitare l'inanizione. In altri cinque o sei casi, la dilatazione o l'apertura dell'orificio esofageo del diaframma non diedero risultati molto soddisfacenti: alcuni pazienti ricavarono un miglioramento passeggiero, altri rimasero nello stesso stato, altri peggiorarono. Abbandonammo pertanto simili pratiche chirurgiche.

Il problema del *mal de engasgo* rimase insoluto tra noi fino all'intervento praticato dal nostro eminente collega dott. Walther Seng. Il dott. Seng, mettendo sossopra il suo archivio, fece rivivere l'operazione di Heller e, realizzandola per la prima volta tra noi, diede il passo definitivo verso la cura del *mal de engasgo*. In una comunicazione fatta alla Società di Medicina e Chirurgia sulla *Chirurgia dell'esofago* nella tornata del 15 settembre del 1922, con presentazione di due ammalati operati e proiezioni di varie figure, il dott. Seng studia in modo molto particolareggiato il *mal de engasgo*.

Riassumiamo con piacere il suo lavoro che fu della massima importanza pratica.

J. R., 35 anni, portoghese, ortolano, ammogliato, senza antecedenti sifilitici, residente in Goyaz.

Milza ingrandita (4 volte più del normale) verificata alla radioscopia e confermata all'atto operatorio. Sintomatologia generale del *mal de engasgo*.

Il dott. Seng ricorda i lavori di Mikulicz pubblicati nel 1904 sulla patologia e terapia dello spasmo del cardias in ammalati delle rive della Vistola dove esistono focolai endemici del *mal de engasgo*. Basandosi sui risultati ottenuti nel trattamento del pilorospasmo, ragadi anali, vaginismo mediante la dilata-

zione forzata e rottura delle fibre nervose e muscolari spasmogeniche, Mikulicz aprì lo stomaco e, introducendo una forte pinza attraverso l'apertura, come se praticasse il cateterismo retrogrado, dilatò il cardias fino a raggiungere un lume di 13 cm. Operò con questo metodo parecchi individui ed ebbe casi di guarigione, di recidiva e anche di morte, ciò che prova che il metodo non è esente da pericoli.

Le dilatazioni del cardias fatte da Gottstein con palloni di gomma protetti da reticelle di seta non dettero risultati duraturi.

Adottando il metodo di Heller esposto nel suo lavoro sulla « Extramuskulaere Kardioplastik beim chronischen Kardiospasmus mit Dilatation des Oesophagus », il nostro illustre consocio dott. W. Seng ottenne nel suo caso un risultato veramente magnifico.

Dopo aver esposto la sua tecnica minuziosamente, mostrando le difficoltà incontrate per arrivare al cardias, gli espedienti adottati per migliorare le condizioni di luce del campo operatorio, la preparazione del cardias che liberò dai nervi vaghi, il laccio impiegato per sollevare l'esofago — il dottor Seng procedette alla incisione delle fibre circolari della estremità inferiore dell'esofago e delle fibre circolari del cardias in tutta la loro estensione, impedendo così ogni possibilità di ritorno di spasmi nella regione operata. Le incisioni vennero approfondite fino in vicinanza della mucosa, che fu rispettata. Non praticò suture al livello del cardias.

Il paziente passò 4 giorni senza prendere nessun liquido, essendo alimentato con enteroclisi, a gocce a gocce, alla Murphy. Il *mal de engasgo* cedette, e l'operato si ristabilì completamente.

Incoraggiati dai risultati ottenuti dal dott. Seng, che riuscì a guarire il *mal de engasgo,* risolvemmo col prof. A. C. de Camargo di ripetere l'operazione nell'ammalata seguente, di cui riassumiamo la storia.

C., vedova, 60 anni, magra, pallida, deperita. Di nessun interesse gli antecedenti ereditarii.

Antecedenti personali. — Circa dodici anni fa soffrì di litiasi biliare, che le produceva forti coliche e disturbi gastrici, così comuni in questa malattia. Venne operata allora dal prof. A. C. de Camargo, che estirpò la vescicola contenente alcuni calcoli. La paziente si ristabilì perfettamente, godendo buona salute per alcuni anni.

Quando venne esaminata da me riferì il seguente: le sue sofferenze datavano da circa dieci anni e si manifestarono in seguito a disgusti morali. Dormiva poco e soffriva di molta acidità, di notte, essendo obbligata a vomitare, quasi sempre dopo una tosse violenta e stizzosa. Per evitare i vomiti cominciò a limitare la sua alimentazione. Gli alimenti si fermavano sulla *bocca dello stomaco,* sempre allo stesso punto; davano una sensazione sgradevole di pienezza dell'esofago, che la obbligava a vomitare. Sintomatologia generale comune del *mal de engasgo.* Vomitava quando voleva per aver un po' di sollievo. Alle volte l'esofago si riempiva fino alla forchetta dello sterno. Ultimamente prendeva solamente creme, zuppe, latte e caffè. Il suo stato fisico deperiva giorno per giorno. Senza appetito, soffriva di stitichezza ribelle. Consultò varii medici di S. Paolo e Rio, che fecero diagnosi di restringimento pilorico, atonia dello stomaco da causa nervosa, ecc. Consultò poi il dottor Diogo de Faria, che fece diagnosi di *mal de engasgo.* Il prof. Raffaele Paes de Barros all'esame radioscopico e radiografico confermò la diagnosi di *mal de engasgo,* così come la confermarono il prof. Camargo e il dott. Luiz do Rego.

Esaminati il vomito e il contenuto dell'esofago non venne riscontrato eccesso di acidità.

Dal punto di vista somatico, oltre al deperimento, osservammo che le pupille erano lievemente deformate nel loro contorno e che reagivano lentamente alla luce. Riflessi patellari e achillei diminuiti. La memoria era un po' debole. Cuore normale. Pressione arteriosa, al Vaquez-Laubry, massima 14 e 1/2, minima 7.

Non essendoci dubbio alcuno sulla esistenza del *mal de engasgo*, consigliamo l'intervento chirurgico. che fu così descritto dal prof. Camargo.

L'anestesia generale venne fatta col metodo Lefiliâtre con ottimo risultato.

La conformazione del torace della paziente era tale da permettere facile accesso agli organi profondi sui quali dovevamo agire.

Lo sterno era corto, l'appendice xifoidea situata in alto, in modo che la incisione potè arrivare fin molto in su, senza sentire la necessità di fare un lembo muscolo-costale (Maxwell), che certamente avrebbe aggravato l'operazione.

L'operazione venne fatta nei seguenti tempi:

1° *Tempo*. — Apertura della cavità addominale mediante incisione retta, mediana che dall'appendice xifoidea arrivava fino un poco in su della cicatrice ombelicale.

2° *Tempo*. — Aperta la cavità addominale, notammo la presenza di deboli e vecchie aderenze tra lo stomaco e gli organi vicini, specialmente in corrispondenza della base del fegato. Vinte con facilità le aderenze, potemmo esaminare la regione pilorica, che non presentava nulla di anormale, essendo il piloro permeabile. In corrispondenza della base del fegato, del duodeno, dei canali biliari, ecc., nulla incontrammo di anormale. Lo stomaco si trovava in posizione normale, di volume molto ridotto, di colore pallido. In tutta la sua faccia esterna, dal piloro al cardias, nulla riscontrammo di anormale: nè tumore, nè manifestazione patologica alcuna. Il cardias era permeabile. La lesione che riscontrammo nell'esofago cominciava a due centimetri in sopra dell'apertura del cardias. Consisteva in un restringimento dell'esofago di circa quattro o cinque centimetri di estensione. In questa regione l'esofago era trasformato in un cordone consistente del diametro di un grosso lapis comune. Al disopra del restringimento esisteva una dilatazione sacciforme dell'esofago visibile nell'orificio diaframmatico, specialmente se si facevano trazioni sullo esofago verso il basso.

3° *Tempo*. — Procedemmo all'isolamento dell'esofago, nella parte ristretta, dall'apertura del cardias fino alla dilatazione sacciforme. Passammo una striscia di garza sotto l'esofago in modo da isolarlo completamente dalla colonna vertebrale, aorta addominale, nervi pnemogastrici, canale toracico, ecc. Isolato così l'esofago dagli organi vicini, si potè mediante forte trazione su di esso verso il basso, portare la dilatazione sacciforme, prima situata sopra il diaframma, nella parte inferiore di questo organo, rendendola così visibile. Questa dilatazione era prodotta dalla stasi alimentare, conforme si era notato sulla lastra radiografica. Il sacco era più voluminoso dal lato antero-destro dell'esofago.

4° *Tempo*. — Mobilizzato l'esofago dalla dilatazione sacciforme finó all'apertura del cardias, lo fissammo con quattro pinze di Chaput: due applicate bene in su, dove cominciava la dilatazione, una da un lato e l'altra dal lato opposto, e le due rimanenti, ugualmente disposte, applicate su per giù nella regione del cardias. Per mezzo di queste quattro pinze potemmo sospendere l'esofago, per tutta la lunghezza del suo tratto ristretto, ad un'altezza di circa due centimetri.

5° *Tempo*. — Questo fu il tempo più difficile, di esecuzione molto delicata. Incidemmo longitudinalmente in tutta la lunghezza il tratto ristretto dell'esofago, sezionando le fibre circolari e dissociando le fibre longitudinali fino alla parte esterna della mucosa, che venne rispettata. L'esofago non fu aperto. Se avessimo inciso tutta la parete dell'esofago, compresa la mucosa, avremmo dovuto poi suturare per evitare l'infezione del peritoneo e avremmo trasformato così un restringimento spasmodico in restringimento cicatriziale immobile. Fatta la prima incisione lungo il tratto ristretto, abbiamo cercato di torcere l'esofago, in modo da rendere anteriore per quanto possibile la sua faccia posteriore, praticando in questa un'altra incisione eguale e parallela alla prima, in modo che le fibre circolari dell'esofago rimasero sezionate in due punti opposti.

6° *Tempo.* — Procedemmo a un nuovo esame dello stomaco, duodeno, piloro, canali biliari, fegato, ecc., rompendo ancora alcune aderenze patologiche e passammo finalmente alla toilette operatoria. Suturammo la parete addominale col metodo abituale senza drenare.

Durante tutta la operazione non venne fatta alcuna allacciatura. La sequela dei tempi operatorii fu delle più felici. Privammo la paziente per tre giorni di qualsiasi liquido per via orale; si praticarono in quei giorni iniezioni di soluzione fisiologica via ipodermica e enteroclisi, a goccia a goccia, della stessa soluzione.

Alla fine del terzo giorno permettemmo che l'ammalata ingerisse gradualmente liquidi caldi, che erano presi con grande soddisfazione e avidità. Dal sesto giorno in poi fu permessa un'alimentazione sempre più sostanziale, in modo che quando, al 15° giorno, lasciò l'ospedale, la paziente si alimentava bene con creme, zuppe, alimenti liquidi, latte e frutta.

Abbiamo seguito la paziente anche dopo la sua uscita dall'ospedale; è andata migliorando continuamente ed è soddisfattissima dei risultati dell'operazione. L'abbiamo rivista pochi giorni fa; è aumentata di sei Kg., si sente forte e ben disposta, mangia di tutto, con appetito, si è liberata della stitichezza e non presenta più il minimo vestigio dell'*engasgo*, che era durato 10 anni! Essendo una signora intelligente e colta fa un confronto molto significativo tra il passato di sofferenze atroci e l'attuale stato di benessere e di salute che le rendono allegra la vita.

Questa operazione venne da noi praticata il giorno 3 maggio 1923 collo aiuto dell'illustre chirurgo dott. Walter Seng, che gentilmente si prestò, concorrendo con la sua esperienza al buon esito dell'operazione. Ci assistè anche il nostro collega dott. Bahia, interno dell'Istituto Paulista. Presenziarono all'atto operatorio il dott. Enjolras Vampré ed altri colleghi.

Pubblicando i risultati ottenuti con la terapia chirurgica del *mal de engasgo* siamo certi di aver prestato un grande servigio al nostro paese, contribuendo ad alleviare le sofferenze di numerosi connazionali, i quali vivono sotto la minaccia costante di sofferenze insopportabili, fino allora considerate come incurabili.

***

Faremo ancora alcune considerazioni di ordine patogenico e daremo per finito lo studio del nostro terzo contributo sul *mal de engasgo.*

La nostra *teoria spasmodica del diaframma* per spiegare il *mal de engasgo* è nata da una osservazione imperfetta di un fatto anatomico. Basandoci sull'anatomia, noi sapevamo che il cardias era situato nella porzione addominale o inferiore dell'esofago, compresa tra il diaframma e lo stomaco.

L'esofago, dice Testut nel suo Trattato di Anatomia, ha come limite inferiore l'orificio circolare, chiamato cardias, per mezzo del quale si apre nello stomaco. L'orificio esofageo dello stomaco, impropriamente chiamato cardias, è situato alla estremità superiore della piccola curva. Esternamente il cardias non è visibile ad occhio nudo, se non per la differenza di calibro che distingue il condotto esofageo dalla borsa stomacale. Corrisponde esattamente all'angolo aperto verso sopra, che forma il fianco sinistro dell'esofago con la tuberosità dello stomaco (Testut).

L'orificio esofageo del cardias, citiamo sempre Testut, non è orizzontale, ma inclinato di su in giù e da sinistra a destra; guarda così verso il basso

e a sinistra. È sprovvisto di valvola e di sfintere, ed è facilmente dilatabile. È circoscritto da un bordo disugualmente frangiato donde partono a raggi numerose pieghe (*ad stellae similitudinem,* Haller) che si smorzano al momento del passaggio del bolo alimentare. Il cardias separa l'esofago dallo stomaco. Il limite rispettivo dei due organi è indicato macroscopicamente dalla differenza di colorazione della loro parete interna, essendo di un color bianco-fosco nella parte inferiore dell'esofago e di un bianco-cenere o roseo al punto di entrata nello stomaco (Testut).

Con questi dati anatomici, noi ritenemmo che nel *mal de engasgo* la difficoltà del passaggio del bismuto dall'esofago nello stomaco non risiedesse nel cardias, ma sopra il diaframma al livello del suo canale esofageo.

Dicevamo nella nostra prima monografia che la ectasia del tratto esofageo attingeva il suo massimo sviluppo sopra il diaframma e non alla sua entrata nello stomaco. La palpazione del cardias e dello stomaco durante l'atto chirurgico, fatta accuratamente, dimostrò che questi organi erano perfettamente normali. La dilatazione dell'esofago nel *mal de engasgo,* causata dalla difficoltà della deglutizione e dai rigurgiti consecutivi alla ingestione degli alimenti, non dipendeva da una lesione del cardias, ma unicamente da una alterazione localizzata al livello del diaframma. Spiegavamo che l'apparecchio muscolare si era andato paralizzando e dilatando progressivamente fino a costituire una grande ectasia per la difficoltà che incontravano gli alimenti nel trasporre il canale esofageo del daframma. Dal punto di vista anatomico sembrava molto più accettabile la ipotesi di uno spasmo al livello del canale esofageo del diaframma, anzichè del cardias. Mentre il cardias è sprovvisto di valvola e di sfintere, e pertanto facilmente dilatabile, il canale esofageo del diaframma è costituito da un anello intieramente muscolare, formato in alto dalle fibre superiori dei due pilastri del diaframma e in basso dai fasci anastomotici che i due pilastri si inviano l'un l'altro. L'esofago e il canale muscolare sono intimamente uniti da un tessuto cellulare denso che produce una tale fissità dell'esofago da non permettergli di risalire verso il torace o scendere verso l'addome. Rouget, citato da Testut, descrisse, come costituenti normali dell'anello esofageo, delle fibre muscolari che sono i rudimenti dello sfintere esofageo, il quale è molto sviluppato in certi animali e specialmente nei roditori. Il canale esofageo del diaframma poteva così essere considerato come costituito da due fasci muscolari curvi, che si guardano per la loro concavità e che diminuiscono di grandezza restringendosi in ogni contrazione muscolare, in ogni inspirazione, comprimendo così l'esofago che lo attraversa. E questa compressione dell'esofago è una condizione delle più felici, come osserva Berard, che si oppone allo svuotamento, per le vie superiori, del contenuto dello stomaco, il quale si trova compresso in ogni movimento inspiratorio.

Il canale esofageo del diaframma si trovava così, secondo la nostra concezione, più facilmente predisposto, per condizioni anatomiche e fisiologiche, ad entrare in contrattura e in ispasmi più o meno persistenti e duraturi.

Fummo condotti da una teoria patogenica, che ci sembrava molto ragio-

nevole, a instituire il trattamento chirurgico del *mal de engasgo* con la sezione dei due rami anastomotici del diaframma.

Eravamo arrivati, alle stesse conclusioni a cui era giunto, senza che noi ne avessimo conoscenza, il compianto maestro dott. Luiz Pereira Barreto.

La nostra teoria si basava su fatti anatomici errati. Il cardias non può essere considerato come un tratto di separazione tra l'esofago e lo stomaco.

Maggior ragione hanno Benjamin e Zaayer quando affermano che *il cardias deve essere considerato come quella porzione dell'esofago che si estende dallo hiatus diaframmatico esofageo, dal punto cioè in cui l'esofago penetra nel diaframma, fino alla sua apertura nello stomaco e anche un po' più in là da questa apertura*.

Così considerato il *mal de engasgo* è la risultante di uno spasmo del cardias.

L'operazione di Heller, che consiste nella sezione delle fibre circolari del cárdias ed a cui segue la scomparsa dello spasmo, è argomento fortissimo in appoggio della dottrina dello spasmo del cardias nel *mal de engasgo*.

Non così sostenibili però ci sembrano le idee di Zaayer, il quale afferma che il *mal de engasgo* è il risultato di una insufficiente dilatazione attiva del cardias. Il quadro della insufficienza motoria del cardias è completamente diversa. Basta a questo proposito citare Guisez, il quale ci descrive i seguenti sintomi per le paralisi dell'esofago (Guisez. *Maladies de l'oesophage,* pag. 218, 1911): *Disfagia* speciale, elettiva, sopratutto accentuata, anzi esclusiva per i cibi solidi; nulla per i liquidi se il faringe è intatto, lieve se il faringe è affettato. Sensazione speciale di soffocamento, di costrizione retrosternale, che fa persino pensare che il petto « si va aprendo » quando il paziente deglutisce uno o due bocconi di alimento. Dopo molti sforzi e ripetuti tentativi per far discendere il bolo alimentare, questo risale. L'ammalato fa un nuovo tentativo, mastica molto, deglutisce, beve, ma mentre i liquidi scendono, i solidi risalgono o rigurgitano.

La sintomatologia è completamente diversa nel *mal de engasgo*. L'esofagoscopia risolve la diagnosi con i seguenti reperti: insensibilità della mucosa e assenza dei riflessi; facilità estrema di passaggio attraverso gli orifici, perchè le pareti dell'esofago paralizzato si *accollano* l'una all'altra. Il taglio schematico di un esofago paralizzato è completamente differente da quello di un esofago dilatato, in quantochè in questo le parti si *allontanano* e non si toccano tra di loro. Questi sintomi e reperti clinici ci permettono di stabilire una differenza netta tra spasmo del cardias e paralisi dell'esofago e ci fanno ammettere come causa patogenetica del *mal de engasgo* uno *spasmo del cardias* e non una *insufficienza motoria* dello stesso.

***

Prima della nostra pubblicazione non si avevano tra noi nozioni esatte sul *mal de engasgo*. La conclusione a cui arrivammo allora, che la difficoltà della deglutizione, nel *mal de engasgo*, si avverava solamente quando gli alimenti

dovevano passare dall'esofago allo stomaco, nella ultima fase, cioè, della deglutizione, fu del più alto valore per la diagnosi della malattia.

Nel *mal de engasgo* l'esofago, esaminato ai raggi X, assume l'aspetto di una grande borsa in cui restano accumulati gli alimenti. La dilatazione dell'esofago è secondaria e si va stabilendo in seguito alla difficoltà che gli alimenti incontrano nel trasporre il cardias. Lo spasmo del cardias, producendo una lunga stenosi e intercettando la comunicazione tra l'esofago e lo stomaco, determina la dilatazione dell'esofago. Lo spasmo del cardias, impedendo la comunicazione tra l'esofago e lo stomaco, assume nelle radiografie l'aspetto di un sottile restringimento allungato. Questo canale allungato e ristretto, che corrisponde alla fascia stretta delle radiografie, non è altra cosa che il cardias contratturato, il quale permette il passaggio di una piccola quantità di bismuto solamente. Questo canale ristretto non è il risultato di una stenosi organica del cardias. Una stenosi della porzione inferiore dell'esofago, di carattere permanente e organico, non spiegherebbe le intermittenze del *mal de engasgo*, il quale ora migliora, ora peggiora, ora scompare del tutto in modo da dare l'illusione della guarigione; non spiegherebbe in modo alcuno come alle volte, di un sol colpo, tutti gli alimenti passano dall'esofago nello stomaco, producendo un ronco, che si ode a distanza, seguito dalla sensazione di un benessere considerevole. Chi osserva il *mal de engasgo* ai raggi X si convince subito che l'esofago in questi malati si trasforma in una borsa flaccida, le cui pareti non hanno nessuna forza.

Esaminando attentamente le radiografie, notiamo un fatto molto importante per noi: la dilatazione dell'esofago termina a becco di flauto, seguita da una stretta fascia fino allo stomaco; questa fascia, piena di bismuto, che rappresenta il restringimento prodotto dallo spasmo del cardias, non potrebbe permettere il passaggio degli alimenti se avesse sempre quelle dimensioni.

Durante lo spasmo del cardias sembra che l'esofago sia realmente in preda ad un restringimento accentuato. Ma noi facciamo notare, che se tale restringimento fosse un fatto organico, e quindi costante, duraturo, non potrebbe permettere il passaggio degli alimenti, che alle volte si precipitano nello stomaco di un sol getto, come una *palla*, secondo affermano gli ammalati.

Gli alimenti scendono di un getto solo, perchè lo spasmo cede, e l'esofago riacquista le sue primitive dimensioni. Il restringimento osservato nelle radiografie corrisponde esattamente alla disposizione anatomica del canale del cardias.

La esistenza di una fascia stretta, piena di bismuto, corrispondente clinicamente a un restringimento dell'esofago nella sua porzione terminale, è favorevole all'ipotesi che il *mal de engasgo* sia determinato da uno spasmo del cardias. Si comprende facilmente come uno spasmo del cardias possa determinare nella porzione anteriore dell'esofago un restringimento considerevole, e che l'esofago assuma l'aspetto di una grande borsa.

La sintomatologia generale del *mal de engasgo* si avvicina straordinariamente a quella dei restringimenti dell'esofago. Infatti nei restringimenti del-

l'esofago in generale, e nel *mal de engasgo* in particolare, gli ammalati deglutiscono con molta maggior facilità i liquidi anzichè i solidi; per ausiliare la deglutizione delle sostanze solide essi bevono costantemente acqua. Solamente in casi eccezionali nel *mal de engasgo* i pazienti ingeriscono meglio gli alimenti solidi anzichè i liquidi. Nei restringimenti dell'esofago gli ammalati vanno soggetti a rigurgiti con facilità. Il rigurgito avviene con tanta maggior facilità per quanto più in alto è situato l'ostacolo alla deglutizione. Tanto nel *mal de engasgo* come nei restringimenti organici dell'esofago si ha, nella dilatazione soprastante alla stenosi, un accumulo di alimenti, i quali rigurgitano poi insieme con un muco abbondante e vischioso. I liquidi arrivano a riempire straordinariamente la dilatazione che si trova di sopra della stenosi senza che una goccia penetri nello stomaco.

Le stenosi dell'esofago possono essere determinate da un restringimento cicatriziale in seguito ad una scottatura da avvelenamento per acidi od alcali o sostanze analoghe. La sifilide, le ulcere, il cancro, i corpi estranei dell'esofago sono capaci di produrre restringimento, così come gli aneurismi della aorta che comprimono il tratto esofageo. Come nel *mal de engasgo,* la stenosi esofagea va determinando una inanizione sempre più profonda a misura che la difficoltà della deglutizione aumenta. La malattia però, nelle stenosi dell'esofago, ha in generale una evoluzione molto più rapida, che nel *mal de engasgo.* Il cateterismo permette di stabilire la diagnosi positiva di un restringimento dell'esofago. Con la sonda si sente l'ostacolo che produce la stenosi e se ne può determinare la sede. Con l'esofagoscopia e con l'ascoltazione esofagea si possono ottenere dati interessanti per la diagnosi dei restringimenti dell'esofago. L'esame ai raggi X dà immagini chiare della stenosi e toglie ogni dubbio.

Molteplici sono le cause determinanti del *mal de engasgo.* Guisez, studiando la disfagia spasmodica, crede che essa sia dovuta ad una causa locale, risultante dalla ingestione rapida degli alimenti, mal masticati, che conduce ad una chiusura spasmodica dell'esofago, intermittente, che si va sempre più accentuando, dando origine ad una infiammazione cronica delle pareti dell'esofago e arrivando progressivamente alla stenosi del condotto. Neiva e Penna credono che il sistema di alimentazione adottato nel Brasile Centrale si adatti alla interpretazione di Guisez, e il fatto di non aver osservato un solo caso di *engasgo* fra gli abitanti più facoltosi, i quali si alimentano meglio, parla in favore di questa patogenesi. La alimentazione della gente povera, aggiungono, consiste quasi esclusivamente in una mistura di farina con carne esposta al sole; la farina, di solito, è di cattiva qualità, grossa e molto dura ed è probabile che produca traumatismo nelle pareti dell'esofago. La spiegazione d' Paranhos, il quale ammette come causa dell'*engasgo* una intossicazione dovuta alla permanenza nella farina di principî tossici non eliminati dal tostamento incompleto, sembra ai nostri AA. meno probabile.

Concordiamo pienamente che la alimentazione possa contribuire al manifestarsi della malattia, ma essa non è, nè spiega la vera causa. Il motivo per

cui la gente povera è molto più attaccata degli abitanti facoltosi può avere altre spiegazioni, come, per esempio, l'abitazione, secondo avviene per il mal di Chagas. La gente povera va soggetta con maggiore frequenza al mal di Chagas perchè abita in pagliai dove esistono *Barbeiros* (Triatoma megistus) e non per causa dell'alimentazione. Non si potrà forse adattare lo stesso argomento alla patogenesi del *mal de engasgo?* Troveremmo così il motivo per cui il *mal de engasgo*, come il mal di Chagas, è una malattia delle campagne, che va scomparendo a mano a mano che la civiltà, l'igiene e gli agi vanno penetrando nell'interno del nostro paese. Ciò che non si può lasciare di ammettere però in seguito alle nostre osservazioni, è la esistenza della dilatazione dell'esofago. La ectasia esofagea secondaria produce il *mal de engasgo*.

Il *mal de engasgo* domina a carattere epidemico nelle regioni secche della Bahia, Pernambuco e Piauhy, secondo le osservazioni di Neiva e Penna, e va scomparendo in S. Paolo e in Goyaz. Il carattere epidemico della malattia in certe regioni, l'aumento considerevole del volume della milza, conforme le constatazioni fatte durante l'atto chirurgico dai prof. Camargo e Oliveira Fausto, le aderenze della milza col fegato, rimanendo i due organi sovrapposti, incrociantisi sulla linea mediana, embricandosi, per così dire, e coprendo a loro volta lo stomaco, aderendo ad esso e più particolarmente al cardias formando un blocco solo, i voluminosi gangli che compaiono nella regione del cardias, sono tutti argomenti che ci fanno supporre che il *mal de engasgo* dipenda da una infezione, che abbia una etiologia infettiva, parassitaria, quantunque gli esami di Laboratorio siano stati negativi finora. L'impressione che riceve chi assiste ad una operazione di *mal de engasgo* è che si tratta di un processo infiammatorio cronico, intorno al cardias. Spetta al Laboratorio chiarire la natura del processo, la sua etiologia. Basandosi su tali supposizioni Oliveira Fausto ha dato al *mal de engasgo* la denominazione anatomo-patologica di *peri-esofagite cronica juxta-diaframmatica*, che ci è sembrata molto ragionevole.

La ipotesi di una irritazione infiammatoria, iniziatasi nella milza o nel fegato e che si sia propagata lentamente fino al cardias, è perfettamente di accordo con la fisiologia patologica. Lo spasmo del cardias sarebbe determinato da una eccitazione nervosa proveniente dallo stomaco verso l'esofago, dal basso verso l'alto. Si darebbe lo stesso fenomeno o analogo a quello che si produce quando si eccita la regione duodeno-pilorica, determinandosi la chiusura del piloro. Nello stesso modo che la eccitazione nella parte anteriore del cardias determina l'apertura, la eccitazione, la irritazione della sua parte posteriore ne determinerà la chiusura o spasmo del cardias. Le fibre muscolari ellittiche (Charpy), la forma ad imbuto del cardias, dall'hiatus esofageo fino allo stomaco, la inserzione obliqua dell'esofago nello stomaco (Sinnhuber), la specie di valvola formata da questa inserzione obliqua (Gubaroff), la piega che si forma a sinistra tra l'esofago e lo stomaco otturando la comunicazione tra i due organi (Kelling), il cingolo diaframmatico formato dai pilastri del diaframma che si incrociano, contribuendo così alla chiusura dell'esofago, sono,

a nostro modo di vedere, gli elementi attivi dello spasmo del cardias nella produzione del *mal de engasgo*. Certamente l'alterazione del sistema nervoso del cardias sarebbe il fenomeno primordiale. Esistono nel plesso del cardias fibre costrittrici, rami del simpatico che vi arrivano col grande splancnico e fibre dilatatrici, rami del vago, il nervo dilatatore del cardias, e rami del plesso aortico e del plesso splancnico, oltre ai gangli nervosi situati nei punti di incrocio delle fibre nervose, sotto la sierosa, nello spessore delle pareti del cardias (Schiff e Oppenchowski-Guisez, *Maladies de l'oesophage*). In molti dei nostri ammalati, come già avemmo occasione di notare nella nostra prima monografia, osservammo un congiunto di alterazioni somatiche del sistema nervoso che presentavano il quadro di una sindrome polineuritica. Dipenderà questa sindrome polineuritica dalla stessa causa infettiva del *mal de engasgo* o sarà piuttosto la conseguenza di una polineurite da carenza alimentare, dovuta cioè alle difficoltà della deglutizione e pertanto della alimentazione? La assenza di sintomi polineuritici in ammalati nell'inizio del *mal de engasgo* ci inducono a supporre che essi dipendano piuttosto dall'insufficienza alimentare anzichè dalla causa produttrice dell'*engasgo*. Ancora un ultimo ricordo, già segnalato dal grande maestro Luiz Pereira Barreto, il quale ci diceva: « *È irrefragabile il vincolo che unisce il mal de engasgo alla malaria* ». Dalle sue osservazioni di oltre un quarantennio risulta che « tutti gli ammalati di *mal de engasgo*, senza eccezione alcuna, hanno avuto anteriormente la malaria ». Affermava come noi che il *mal de engasgo* doveva essere una malattia parassitaria, fatto giustificato ampiamente dal suo retrocesso graduale verso l'interno, verso la campagna, a mano a mano che la civiltà avanza.

Questi sono i fatti derivati dalla nostra osservazione. A quelli che hanno più vasta preparazione scientifica e maggior penetrazione d'intelletto spetta risolverli, perchè a tanto non bastano le nostre deboli forze.

***

Pubblicando il terzo contributo allo studio del *mal de engasgo* abbiamo avuto due scopi principali:

a) procurare un sollievo, divulgando la conoscenza di un mezzo di cura certa, ai nostri infelici connazionali, che finora erano considerati come affetti da una malattia incurabile;

b) provocare ulteriori ricerche per una migliore conoscenza del male, poco studiato finora.

In un nostro lavoro di prossima pubblicazione c'intratteremo in modo più particolareggiato e completo su questo argomento, riassumendo largamente la importante letteratura che già esiste su questa strana e terribile malattia. Chiudiamo il nostro scritto con le seguenti

CONCLUSIONI

tratte da osservazioni minute controllate coi più perfetti mezzi di indagine in nostro potere:

a) Il *mal de engasgo*, malgrado la sua intensa diffusione nell'interno del nostro paese, non è stato convenientemente studiato fino ad oggi. Le opinioni degli autori antichi e moderni, che si sono occupati di una sì strana malattia, non sono concordi.

b) Il *mal de engasgo* è conosciuto anche sotto i seguenti nomi: *disfagia spasmodica* di Hoffmann, *engasgue, angina convulsiva* di Van Swieten, *spasmo dell'esofago* di Frank, *oesophagus-spasmus* di Vogel, *esofagismo*, *restringimento spasmodico dell'esofago, stenosis spastica fixa et migrans* di Hamburger, *perì-esofagite cronica juxta diaframmatica* di Oliveira Fausto, *spasmi gravi dell'estremità inferiore dell'esofago o cardio-spasmo* di Guisez, *dilatazione diffusa idiopatica dell'esofago, contrattura spasmodica cronica del cardias, mega-esofago, dilatazione diffusa dell'esofago, cardio-spasmo, cardio-spasmo associato a dilatazione diffusa dell'esofago, dilatazione diffusa dello esofago, senza stenosi organica.*

c) Il *mal de engasgo* è più frequente tra gli uomini, e non è difficile osservare vari membri di una stessa famiglia affetti dallo stesso male (obs. de Neiva e Penna).

d) La malattia alle volte si manifesta improvvisamente, dopo un violento sforzo muscolare; altre volte la difficoltà della deglutizione si va aggravando a poco a poco. Gli alimenti solidi sono ingeriti con difficoltà; il bolo alimentare scende solamente sotto la spinta di alcuni sorsi di acqua. Il liquido caldo è bevuto con facilità e gli alimenti presi caldi provocano meno frequentemente i fenomeni di disfagia, essendo più facilmente assorbiti. Quando la malattia è intensa, gli ammalati si soffocano con la propria saliva. Per *se desengasgar*, per far cessare il soffocamento, gli ammalati bevono acqua a sorsi; altre volte nei casi più intensi, sentono la necessità di camminare, sollevare le braccia, sospendersi, coricarsi o rotolarsi per terra, provocare ruttiti, vomitare, per potter trovare un po' di sollievo. Alcuni ammalati riescono ad alimentarsi solamente stando in piedi o in movimento.

e) Il *mal de engasgo* non è continuo, persistente, duraturo nelle sue manifestazioni; esso è intermittente. Alle volte, senza motivi apparenti, l'ammalato deglutisce facilmente; altre volte invece il soffocamento è così accentuato, l'impossibilità di deglutire così intensa, che l'ammalato finisce col desistere dall'alimentarsi.

f) Gli ammalati di *mal de engasgo* non vomitano, ma rigurgitano gli alimenti.

g) Gli ammalati di *mal de engasgo*, di solito, non si lamentano di gastralgia, nè di dolori all'epigastrio, spontanei o provocati; soffrono frequentemente di stitichezza ribelle; soffrono di acidità, ed hanno cattivo alito e ruttiti frequenti.

h) Nêi nostri ammalati abbiamo potuto notare che il *mal de engasgo* non dipendeva da lesioni della gola, nè da disturbi meccanici dell'esofago, cancro, compressione, adenopatie, diverticoli, restringimento, esofagite, lesioni del cardias, ulcera e cancro dello stomaco, esofagismo neuropatico, neuropatia,

isterismo, demenza paralitica, lesioni bulbari o pseudo-bulbari, alterazioni del regime alimentare, ecc.

i) La difficoltà della deglutizione, nel *mal de engasgo*, si stabilisce solamente quando gli alimenti debbono passare dall'esofago allo stomaco, cioè nella ultima fase della deglutizione, al livello del cardias.

k) Non c'è spasmo dell'esofago.

l) Nel *mal de engasgo* l'esofago, esaminato ai raggi X, assume l'aspetto di una grande borsa dove restano accumulati gli alimenti. La dilatazione dell'esofago è secondaria e si va stabilendo per la difficoltà che gli alimenti incontrano per arrivare allo stomaco. La dilatazione dell'esofago è intermittente, e non dipende da restringimento o lesione organica.

m) Abbiamo voluto nel nostro lavoro dimostrare che il *mal de engasgo* non è in rapporto causale diretto con l'esofago, ma dipende da una contrattura, da uno spasmo del cardias che produce una ectasia secondaria dell'esofago.

n) Il *mal de engasgo* sembra essere una malattia parassitaria che determina alterazioni del sistema nervoso, le quali hanno bisogno di essere studiate dal punto di vista etiologico e anatomo-patologico.

o) Il *mal de engasgo* non deve essere giammai considerato come una malattia incurabile.

p) La operazione di Heller, praticata per primo nel Brasile dal dottor W. Seng, e dopo dal prof. A. C. de Camargo, guarisce il *mal de engasgo*. La operazione consiste essenzialmente in laparotomia e resezione delle fibre muscolari circolari ed ellittiche del cardias in due linee longitudinali opposte, senza apertura della mucosa esofagea e gastrica.

q) Per poterci formare un concetto chiaro dello spasmo del cardias, dobbiamo modificare le nostre idee sull'anatomia del cardias, il quale è un canale che si estende dall'hiatus esofageo del diaframma fino all'apertura dell'esofago nello stomaco ed anche un po' più in là da questa apertura.

S. Paulo, agosto del 1923.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali L. Pozzi ed. *resp.*

Anno XXXI Roma, 1 Giugno 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - P. MINO: *L'eredità dei gruppi sanguigni.* — II. - V. DEBENEDETTI: *Su un caso di autoagglutinazione in sangue umano.* — III. - L. PEZZOTTI: *Applicazioni cliniche dell'ematocrito.* — IV. - G. SCUDERI: *La velocità di sedimentazione degli eritrociti del sangue umano.*
RIVISTA SINTETICA. — V. - C. TOSCANO: *Le diatesi emorragiche.*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
Prof. F. MICHELI, direttore

L'eredità dei gruppi sanguigni.

Dott. PROSPERO MINO, assistente onorario.

SOMMARIO. — *Introduzione.* Isoagglutinazione e isolisi del sangue umano. Gruppi sanguigni. Importanza dell'indagine sulla loro trasmissione ereditaria. — I. *Ricerche personali.* Criteri seguiti nella raccolta del materiale. Risultati dettagliati dell'esame di 90 famiglie. — II. *Esame dell'eredità secondo* v. DUNGERN & HIRSCHFELD. Ricerca separata del modo di trasmissione delle strutture biochimiche *A* e *B*, non dei gruppi sanguigni. Risultati ottenuti da questi e da altri Autori (OTTENBERG, LEARMONTH, DYKE e BUDGE). Inattendibilità di alcune obbiezioni. Riunione ed analisi di tutto il materiale finora conosciuto. Osservazioni su alcune cause di errore. Rettificazione. Confronto dei risultati ottenuti con quelli prevedibili. Modo di trasmissione delle qualità *A* e *B*. — III. *Il gruppo sanguigno come carattere ereditario.* Unità biologica del gruppo sanguigno. Sua inscindibilità in qualità separate. Puro valore semeiotico di queste. Dati che dimostrano la specificità di gruppo dei globuli rossi. Analisi dei componenti ereditari di tale carattere. Formule genotipiche dei diversi gruppi sanguigni. Il gruppo sanguigno è un carattere ereditario digeno. — IV. *Modo di trasmissione del carattere gruppo sanguigno.* Diibridismo. Unioni matrimoniali possibili e conseguenze prevedibili. Necessità di modificarle in base alle diverse proporzioni di individui omozigoti ed eterozigoti. Giustificazione dell'esame di due sole generazioni. Necessità di numerose osservazioni. Limitata importanza dell'esame di tre o più generazioni. Analisi del materiale raccolto col metodo dei discendenti. Concordanza dei risultati ottenuti con quelli prevedibili. - *Altro sistema di indagine dell'eredità dei gruppi sanguigni.* Esame dei risultati di unioni tra individui a formula genotipica nota. Modo di determinarla. Metodo dei genitori. Metodo dei figli. Raccolta del materiale. Analisi dei risultati. Cause di errore dovute alla selezione. Necessità di correggere opportunamente i dati statistici semplici. Metodi da impiegare. Calcolo e confronto dei risultati. Il gruppo sanguigno si trasmette come un carattere ereditario digeno, seguendo le leggi dell'incrocio diibrido. — V. *Osservazioni su alcuni casi particolari.* Dipendenza assoluta dei caratteri ereditari dei figli da elementi genoti-

pici dei genitori. Importanza dei risultati contrari alle previsioni. Intervento nell'uomo di fattori sociali. Limitazione dei gruppi sanguigni dei figli a seconda di quelli dei genitori. Osservazioni contrastanti. Esame della loro attendibilità e della possibile interpretazione. Esclusione di ogni loro importanza nella questione dell'eredità dei gruppi sanguigni. Impiego di questo carattere nelle indagini sulla paternità. — *Bibliografia.*

INTRODUZIONE.

Il potere agglutinante specifico del siero di sangue umano per i globuli rossi di altri individui è stato riconosciuto verso il 1900 da Landsteiner. Numerose ricerche successive hanno contribuito a mettere in evidenza un fatto biologicamente e praticamente assai importante.

Che cioè questa proprietà è dovuta alla presenza di due diverse agglutinine α e β contenute nel siero e di due diversi agglutinogeni A e B contenuti nei globuli rossi (*).

Perciò è possibile scomporre tutti gli uomini in quattro classi di individui aventi le stesse caratteristiche nei riguardi della isoagglutinazione, detti gruppi sanguigni I, II, III, IV (Jansky, 1917) (**) (***).

Il potere isolitico del siero, riconosciuto proprietà fisiologica fin dal 1903 (Micheli) si comporta in modo analogo e le ricerche più recenti permettono di ritenere che i gruppi sanguigni di isolisi corrispondono in modo esatto ai gruppi sanguigni di isoagglutinazione (Mino).

Alcune ricerche eseguite nel 1910 da v. Dungern e Hirschfeld hanno fatto rilevare che le proprietà isoagglutinanti ed isoagglutinabili vengono trasmesse ereditariamente, e osservazioni successive hanno confermato nelle linee generali

(*) L'ipotesi di Moss che siano in giuoco tre agglutinine e tre agglutinogeni, che teoricamente può servir bene a spiegare i risultati delle sue indagini e l'esistenza dei quattro gruppi sanguigni, si è dimostrata errata di fronte ai dati sperimentali ottenuti col metodo dell'assorbimento delle agglutinine e dell'esaurimento degli agglutinogeni.

E la prova è semplice. Il siero del gruppo I dovrebbe contenere, secondo Moss, una sola agglutinina, il cui agglutinogeno corrispondente sarebbe proprio dei globuli del gruppo II, III, IV. Ora basta trattare una data quantità di siero I con quantità successiva di globuli II per allontanare facilmente ogni potere agglutinante per globuli di questo gruppo. Tuttavia il siero conserva integro il potere agglutinante per globuli del gruppo III. Questa prova fondamentale basta per far cadere completamente la primitiva ipotesi di Moss, che non ha ormai se non un valore storico.

Ricordiamo ancora che la recente affermazione di aver dimostrato la presenza nel sangue di un numero maggiore di isoagglutinogeni e di isoagglutinine (Guthrie e Huck-Bull. John Hopkins Hosp., 1923) non è affatto giustificata dai risultati sperimentali addotti. (Cfr. P. Mino, *Sulla pretesa esistenza, ecc.* Giorn. di biolog. e med. sper., in pubblicazione).

(**) Moss (1910) ha pure numerato i quattro gruppi in modo progressivo indicando però come I il gruppo che Jansky aveva denominato IV. Le due classificazioni si equivalgono. È tuttavia conveniente accettare la proposta di seguire quella di Jansky sia riguardo alla precedenza nel tempo, sia perchè adottata ufficialmente da diverse associazioni scientifiche americane.

Alcuni autori, specialmente inglesi, usano tuttora la classificazione di Moss, e la seguono naturalmente gli studiosi della «Mayo Clinic», dove Moss ha eseguito le sue ricerche, facendo rilevare che è merito di questo autore la precisa dimostrazione dell'esistenza dei quattro gruppi su un vasto materiale e la sua valorizzazione clinica specialmente nei riguardi della trasfusione. Noi abbiamo già adoperato in precedenti lavori la classificazione di Jansky e la usiamo anche in questo, modificando quindi convenientemente il segno di gruppo di altri autori che ci occorrerà di citare quando siano espressi colla classificazione di Moss.

(***) In questo come in altri lavori, abbiamo sempre indicato il gruppo sanguigno con numeri romani, non solo per maggiore chiarezza, ma perchè i segni arabici si usano per indicare il sostantivo, non l'aggettivo numerico.

questo fenomeno. Indipendentemente dalla convenienza di aumentare il numero delle osservazioni nei riguardi della trasmissione di un dato carattere ereditario nell'uomo, lo studio del modo col quale vengono ereditate le proprietà isoagglutinanti e isoagglutinabili presenta un notevole interesse anche dal punto di vista della genetica.

Si tratta di proprietà fisiologiche, ben definite, chiaramente rilevabili, presenti già alla nascita per lo mèno nei loro costituenti caratteristici, non modificabili da influenze patologiche o artificiali, costanti per tutta la vita.

Non solo, ma, per considerazioni che avremo modo di svolgere più ampiamente, esse permettono di seguire per la prima volta nell'uomo, a proposito di un carattere fisiologico, un modo di trasmissione che ha grande importanza per la patologia, specialmente nello studio di alcune malattie mentali.

Precisamente per questi motivi sono state eseguite le nostre ricerche estese a numerose famiglie, e con questi intendimenti sono stati esaminati i risultati ottenuti.

I. — Le nostre ricerche sono state eseguite nell'estate-autunno 1922 in tre piccoli comuni della Provincia di Novara. In due di essi la popolazione indigena, è, come avviene di solito, piuttosto largamente unita da vincoli di parentela, mentre tale fenomeno è assai scarso nel terzo comune, dove anni addietro si verificò una larga immigrazione di popolazione operaia da regioni vicine. Abbiamo preferito, come materiale di indagine, quello formato da piccoli comuni di campagna in confronto a quello delle città, sia per la maggiore resistenza che trova in ambienti cittadini la richiesta di un campione di sangue da tutta una famiglia, sia per la maggior facilità di ottenere informazioni, sempre necessarie, sulla possibile esistenza di una semplice parentela legale.

Il sangue è stato prelevato dal dito, raccogliendolo in tubicini di vetro, dove conserva inalterate le proprietà agglutinabili caratteristiche, come abbiamo altra volta indicato (21-bis), oppure direttamente in soluzione fisiologica (una goccia in pochi cc. di sangue). In quest'ultimo caso l'esame veniva fatto in giornata.

La determinazione del gruppo sanguigno è stata fatta esaminando le proprietà agglutinabili dai globuli rossi di fronte ad agglutinine α e β (*).

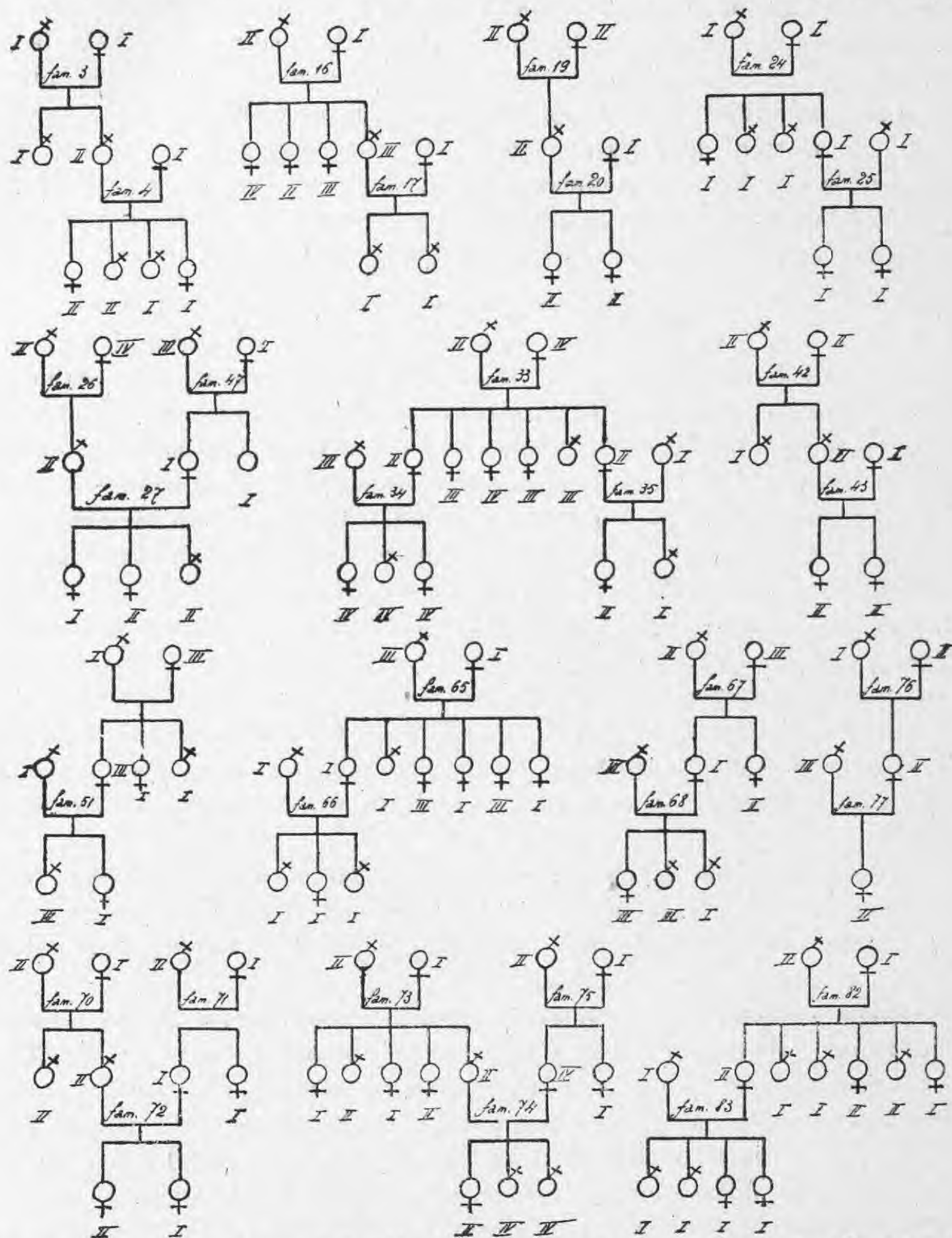
In molti casi sono state pure esaminate le proprietà agglutinanti del siero di fronte a globuli rossi di gruppo noto.

Abbiamo esaminato 90 famiglie, dando a questa parola il suo significato più ristretto, vale a dire padre, madre, e loro discendenti diretti (ved. 17).

In parecchi casi abbiamo potuto esaminare generazioni successive di uno stesso parentado, e naturalmente nel computo numerico delle diverse unioni matrimoniali e dei loro risultati una stessa persona è considerata una volta come figlio, una volta come genitore (**). Le schede genealogiche di queste famiglie, interessanti per parecchi riguardi, sono riportate nella tavola seguente.

(*) I primi campioni di agglutinine α e β con i quali abbiamo potuto iniziare le ricerche ci vennero forniti dal prof. L. Lattes, direttore dell'Istituto di Medicina Legale della R. Università di Modena, che desideriamo ringraziare, anche per la cortese comunicazione di elementi bibliografici meno facilmente accessibili. I risultati numerici da noi ottenuti sono stati fin dallo scorso anno comunicati al prof. Lattes, che ne ha tenuto conto nella sua monografia: «La individualità del sangue, ecc.».

(**) Questo fatto dovrà essere tenuto presente per quanto riguarda la valutazione del nostro materiale nei riguardi della determinazione della distribuzione statistica dei vari

Abbiamo avuto cura di evitare nella raccolta del nostro materiale le cause di errore provenienti dalla selezione. Ciò è tanto più facile in questo caso in quanto nessun elemento in rapporto diretto colla eredità influisce nel determinare la scelta delle famiglie da esaminare. Si è inoltre evitato di scegliere solamente famiglie numerose o di escludere senz'altro famiglie con un figlio solo. Sono state così esaminate indifferentemente tutte le famiglie complete nelle quali ci è stato possibile di vincere la resistenza, che in grado maggiore o minore si incontra quasi sempre ad un prelievo pur minimo di sangue da persone non ammalate (***).

Riportiamo in una tabella i risultati ottenuti.

gruppi sanguigni. (Cfr. Mino, *Arch. di Antrop. Crimin., Psich. e Med. Leg.*, 1923, fasc. 5; pag. 438).

(***) In questa opera di persuasione abbiamo avuto cortesi e preziosi collaboratori, ai quali ci è grato esprimere anche qui i nostri ringraziamenti.

TABELLA I.

Famiglia Num.	NOME DEL PADRE	Gruppo sanguigno		Numero dei figli divisi per gruppi sanguigni			
		del padre	della madre	I	II	III	IV
1	Sa. Angelo	I	IV	—	1	—	2
2	N. Amedeo	I	I	4	2	—	—
3	Deb. Serafino	II	I	1	1	—	—
4	Deb. Pietro (figlio del N. 3)	II	I	2	2	—	—
5	Deg. Maurizio	I	I	2	—	—	—
6	Deb. Tommaso	I	II	2	4	—	—
7	Deg. Pietro	II	I	2	—	—	—
8	Deg. Antonio	I	IV	—	1	1	—
9	Deb. Felice	I	I	2	—	—	—
10	Deb. Luigi	II	I	2	1	—	—
11	Deb. Pietro	II	I	2	1	—	—
12	Zan. Vittore	II	I	1	1	—	—
13	Pern. Ernesto	III	II	1	—	2	—
14	Pa. Pietro	II	II	—	2	—	—
15	Giv. Giacomo	II	II	—	4	—	—
16	B. Giocondo	II	I	—	1	2	1
17	B. Carlo (figlio del N. 16)	III	I	2	—	—	—
18	Zan. G acomo	II	IV	—	3	—	1
19	Bass. Carlo	II	II	—	1	—	—
20	Bass. Giuseppe (figlio del N. 19)	II	I	—	2	—	—
21	M. Erberto	II	I	—	—	—	1
22	Sac. Giovanni	III	II	—	2	—	—
23	Roas. Marino	I	II	—	3	—	—
24	Col. Epifanio	I	I	4	—	—	—
25	Marc. Giovanni (genero del N. 24)	I	I	2	—	—	—
26	Tos. Giuseppe	II	IV	—	1	—	—
27	Tos. Angelo (figlio del N. 26, genero del N. 47)	II	I	1	2	—	—
28	I. Silvestro	I	II	—	2	1	1
29	Bod. Giuseppe	IV	II	—	2	—	—
30	Bal. Annibale	II	II	1	2	—	—
31	Tos. Natale	II	III	3	1	—	1
32	Mol. Celestino	III	II	2	—	—	—
33	Banf. hino	II	IV	—	2	3	1
34	Lazz. Angelo (genero del N. 33)	III	II	—	—	—	3
35	Chio. Angelo (genero del N. 33)	I	II	1	1	—	—
36	Bar. Ercole	I	I	2	—	—	—
37	N. Filiberto	I	I	2	3	—	—
38	Cic. Diamante	II	II	—	3	—	—
39	Per. Casimiro	I	II	1	—	—	—

Famiglia Num.	NOME DEL PADRE	Gruppo sanguigno		Numero dei figli divisi per gruppi sanguigni			
		del padre	della madre	I	II	III	IV
40	Bias. Aristide	II	II	—	3	—	—
41	Mil.	I	II	—	4	—	—
42	Gian. Alessandro	II	II	1	1	—	—
43	Gian. Francesco (figlio del N. 42)	I	II	—	2	—	—
44	Gem. Giovanni	III	II	1	—	—	2
45	Porz. Pietro	I	II	—	3	—	—
46	R. La. Giovanni	II	I	—	3	—	—
47	Pet. Giovanni	III	I	2	—	—	—
48	Zan. Maurizio	II	I	1	2	—	—
49	Sav. Luigi	II	I	—	4	—	—
50	Pall. Giuseppe	I	III	2	—	1	—
51	Chiar. Giovanni (genero del N. 50)	I	III	1	—	1	—
52	Vas. Giuseppe	I	II	3	—	—	—
53	Cen. Giovanni	IV	I	—	2	3	—
54	Tam. Giuseppe	II	I	2	—	—	—
55	Chiar. Luigi	II	I	1	1	—	—
56	Cer. Luigi	I	I	3	—	—	—
57	Mor. Agostino	I	III	1	—	1	—
58	Ral. Giovanni	III	II	—	—	1	—
59	Pan. Antonio	I	I	2	—	—	—
60	Zo. Ferdinando	II	II	1	3	—	—
61	Forl. Angelo	II	II	1	2	—	—
62	Gion. Pietro	II	II	—	2	—	—
63	Vis. Francesco	II	II	—	4	—	—
64	Giord. Luigi	I	I	2	—	—	—
65	Bert. Giuseppe	III	I	4	—	2	—
66	Pes. Francesco (genero del N. 65)	I	I	3	—	—	—
67	Cas. Angelo	II	III	1	1	—	—
68	Mig. Ignazio (genero del N. 67)	III	I	1	—	2	—
69	R. Alessandro	III	III	—	—	3	—
70	G. Giovanni	II	I	—	2	—	—
71	Mon. Carlo	II	I	2	—	—	—
72	G. Battista (figlio del N. 70, genero del N. 71)	II	I	1	1	—	—
73	T. Ernesto	II	I	2	3	—	—
74	T. Calogero (figlio del N. 73, genero del N. 75)	II	IV	—	1	—	2
75	M. Aristide	II	I	1	—	—	1
76	Berg. Pietro	I	II	—	1	—	—
77	Fog. Michele (genero del N. 76)	III	II	—	1	—	—
78	Sart. Antonio	I	II	1	1	—	—

Famiglia Num.	NOME DEL PADRE	Gruppo sauguigno		Numero dei figli divisi per gruppi sanguigni			
		del padre	della madre	I	II	III	IV
79	Mart. Carlo	II	III	—	1	1	—
80	Fras. Amedeo	III	II	—	—	2	5
81	Mar. Vittorio	I	I	3	—	—	—
82	Ferr. Luigi	II	I	3	3	—	—
83	Col. Pietro (genero del N. 82)	I	II	4	—	—	—
84	Cal. Cesare	I	IV	—	1	—	—
85	Bonf. Luigi	II	I	2	1	—	—
86	Col. Francesco	II	I	—	2	—	—
87	Bov. Giovanni	II	II	2	—	—	—
88	Rom. Pietro	III	IV	—	—	1	—
89	Od. Carlo	II	III	—	2	—	—
90	Ros. Achille	III	II	—	1	—	—

II. — Quando nel 1910 v. Dungern e Hirschfeld intrapresero lo studio della questione dell'eredità dei gruppi sanguigni, era da poco iniziato il periodo di scoperta delle leggi di Mendel. Sui dati più semplici delle quali venivano confrontate senz'altro le osservazioni più o meno numerose di fenomeni supposti ereditari, traendone criteri per il giudizio sulla ereditarietà.

Un metodo siffatto hanno pure seguito i due autori citati. L'argomento che essi studiavano in quel periodo di tempo non riguardava tanto i gruppi sanguigni, che non avevano ancora assunta l'importanza che venne loro riconosciuta in seguito, quanto le particolari proprietà agglutinabili e agglutinanti.

v. Dungern e Hirschfeld le chiamarono dapprima, seguendo Hamburger, strutture biochimiche e poi strutture specifiche di gruppo. Essi limitano le loro osservazioni alla trasmissione ereditaria di ciò che essi dicono strutture principali e che indicano con A e B, mentre chiamano α e β le corrispondenti agglutinine.

Essi (3) hanno quindi esaminato il modo di trasmissione della qualità A, rilevando che le unioni di individui con tali proprietà presentano figli con A e figli senza A nel rapporto 3 : 1. Se poi i genitori non hanno la struttura A anche tutti i figli ne sono sforniti. Hanno quindi ritenuto che « A » è dominante di fronte a « non A ».

Lo stesso risultato hanno ottenuto nei riguardi dell'altra cosidetta struttura principale B. Anche qui hanno esaminato se nei discendenti diretti di genitori con tale struttura (o entrambi senza di essa) il rapporto tra individui con B e individui senza B corrisponda alle proporzioni mendeliane note. E anche per questa « struttura principale » hanno trovato le stesse proporzioni e considerato quindi che « B » è dominante di fronte a « non B ».

È a questa fortunata impostazione del problema, dipendenza a quanto pare delle scarse conoscenze di allora nei rispetti dei quattro gruppi sanguigni, che

si deve il risultato veramente importante delle ricerche, nel complesso assai scarse, di v. D. e H.

Le quali ricevono una reale forza dimostrativa perchè gli AA. hanno acutamente rilevato la necessità di tener conto della presenza di individui eterozigoti nel calcolare i risultati prevedibili delle diverse unioni da confrontare con quelli realmente ottenuti.

Ma, ripetiamo, v. D. e H. hanno considerato non il gruppo sanguigno, bensì una per una le due strutture principali, cioè separando tutti gli uomini in due gruppi, con A e senza A, oppure, rispettivamente, con B e senza B. Quindi non « eredità dei gruppi sanguigni », ma eredità di una data proprietà agglutinante A e di una data qualità B, le quali sono indipendenti.

Le ricerche su questo argomento sono state riprese in questi ultimi anni, fornendo una discreta quantità di osservazioni, che è conveniente riunire.

Learmonth (1920) ha comunicato i risultati ottenuti con l'esame di 40 famiglie, che, salvo in un caso, confermano quelli di v. D. e H.

Jervell ha riferito al Congresso dei Patologi del Nord (Stoccolma, agosto 1923) di aver continuato le ricerche di v. Dungern e Hirschfeld ottenendo risultati uguali (*).

Ottenberg (1921), richiamando una sua precedente affermazione fatta in una discussione alla Società di Patologia di Nuova York fin dal 1908 sulla possibile ereditarietà dei gruppi sanguigni (del resto non suffragata allora che dall'esame di due famiglie incomplete (una di Hektoen) e di una famiglia completa) ha ripreso le ricerche in proposito (29), sviluppandone decisamente conseguenze medico-legali, alle quali assai prudentemente avevano già accennato v. D. e H.

I risultati che Ottenberg comunica nel lavoro citato e in un altro successivo (30) concordano con i risultati di v. Dungern e H. Le sue conclusioni nei riguardi delle applicazioni pratiche per la determinazione della paternità sono state contestate da R. Buchanan, in base a considerazioni teoriche le quali sono in contrasto con quanto è noto non solo nei riguardi della trasmissione ereditaria delle particolari proprietà A e B, ma dei fenomeni fondamentali della eredità in generale. Questo autore riporta nel primo lavoro (1) alcuni quadri genealogici (**), che in una successiva pubblicazione (2) afferma corri-

---

(*) Abbiamo potuto avere recentemente per cortesia dell'A. il lavoro originale nel quale sono riferiti i risultati dell'esame di 32 famiglie con 72 figli, del tutto concordanti con quelli di v. D. e H.

(**) Noi abbiamo numerato le 20 famiglie comprese in tali quadri genealogici (loc. cit., pag. 90-91), indicando col n. 1 la famiglia dei nonni segnata a sinistra nella fig. 1 (in questo caso nonni paterni), col n. 2 quella dei nonni segnata a destra, col n. 3 quella dei figli e così di seguito.

Come n. 21-22-23, le famiglie di cui il B. parla in un successivo lavoro (J. A. M. A., 15 luglio 1922, pag. 180).

spondere a famiglie realmente esistenti ed esaminate personalmente, i quali presentano alcune divergenze dallo schema fissato dagli autori precedenti e su cui dovremo tornare.

Ad eccezione di questi, anche i dati rilevabili dalle comunicazioni di Buchanan concordano con quelli noti.

Anche dai dati riferiti e da alcuni quadri genealogici riportati da Veszecky (1920) si può ottenere una certa quantità di famiglie, utilizzabili nello studio di questa questione (*).

Più estesamente è stato trattato questo argomento da Dyke e Budge (1923) i quali riferiscono i risultati ottenuti all'esame di un centinaio circa di famiglie, limitate però ai genitori ed a un figlio. Nè questo fatto importa una qualche svalutazione del materiale stesso o delle conclusioni degli autori, concordanti con quelle di v. Dungern e H., di Learmonth, di Ottenberg. Egualmente non viene modificata dalla particolare limitazione delle ricerche l'attendibilità, quale possa essere, delle affermazioni che in base a questo stesso materiale Dyke ha fatto precedentemente (1922).

Anche i risultati delle nostre ricerche concordano, e ne daremo subito la dimostrazione, con quelli ottenuti da v. Dungern e H., salvo alcune divergenze sulle quali dovremo tornare in seguito.

È conveniente ora esaminare con i criteri primitivi di v. Dungern e Hirschfeld il materiale abbastanza esteso che abbiamo qui riunito. Vale a dire ricercare come avvenga la trasmissione del supposto carattere ereditario — proprietà « A » e proprietà « non A » e quella del supposto carattere ereditario « B » e « non B ».

A questo scopo è necessario, come abbiamo detto, prescindere dai gruppi sanguigni come tali e considerare tutti gli uomini semplicemente in due gruppi « con A » e « senza A » e poi considerarli di nuovo tutti, distinguendoli in un gruppo colla qualità « B » e in un altro gruppo colla qualità « non B ».

Si esamina cioè il risultato delle varie unioni matrimoniali possibili. Queste sono tre, come per ogni carattere ereditario semplice. 1) I due genitori hanno entrambi la qualità A. 2) Uno solo dei due genitori ha tale qualità. 3) Entrambi i genitori sono sprovvisti di tale qualità.

Diamo i risultati che abbiamo ottenuto nella tabella seguente:

(*) Le abbiamo numerate progressivamente dall'alto in basso così come sono segnate a pag. 169 (loc. cit.) nella colonna — entrambi i genitori eguali — e al modo seguito per Buchanan, nei quadri genealogici riportati a pag. 170.

TABELLA II.

Unione matrimoniale	AUTORI	Numero di famiglie esaminate	Numero di figli				Percentuale calcolata da v. D. e H.	
			Totale		Percentuale			
			A	non A	A	non A	A	non A
A + A	v. Dungern e Hirschfeld	12	34	13	—	—	—	—
vale a dire	Ottenberg	16	19	4	—	—	—	—
II + II	Learmonth.	10	17	1	—	—	—	—
II + IV	Weszeczky	12	10	6	—	—	—	—
IV + IV	Dyke e Budge	17	12	5	—	—	—	—
	Buchanan	6	12	4	—	—	—	—
	Mino	17	40	9	—	—	—	—
		90	144	42	77,4	22,5	83	17
	v. Dungern e Hirschfeld	45	79	43	—	—	—	—
A + non A	Ottenberg	23	25	29	—	—	—	—
vale a dire	Learmonth	18	46	9	—	—	—	—
I + II	Weszeczky	2	—	3	—	—	—	—
I + IV	Dyke e Budge	38	19	19	—	—	—	—
II + III	Buchanan	13	17	13	—	—	—	—
III + IV	Mino	53	85	60	—	—	—	—
		192	271	176	60,6	39,3	59	41
non A + non A	v. Dungern e Hirschfeld	15	—	35	—	—	—	—
vale a dire	Ottenberg	30	—	51	—	—	—	—
I + I	Learmonth	12	1	26	—	—	—	—
I + III	Weszeczky	4	1	4	—	—	—	—
III + III	Dyke e Budge	42	—	43	—	—	—	—
	Buchanan	4	4	9	—	—	—	—
	Mino	20	5	54	—	—	—	—
		127	11	222	4,7	95,2	—	100

TABELLA III.

Unione matrimoniale	AUTORI	Numero di famiglie esaminate	Numero di figli				Percentuale calcolata da v. D. e H.	
			Totale		Percentuale			
			B	non B	B	non B	B	non B
B + B	v. Dungern e Hirschfeld	4	8	6	—	—	—	—
vale a dire	Ottenberg	4	7	1	—	—	—	—
III + III	Learmonth	—	—	—	—	—	—	—
III + IV	Weszeczky	3	4	—	—	—	—	—
IV + IV	Dyke e Budge	—	—	—	—	—	—	—
	Buchanan	1	2	—	—	—	—	—
	Mino	2	4	—	—	—	—	—
		14	25	7	78,1	21,8	75	25
B + non B	v. Dungern e Hirschfeld	17	23	20	—	—	—	—
vale a dire	Ottenberg	23	23	19	—	—	—	—
I + III	Learmonth	10	23	6	—	—	—	—
I + IV	Weszeczky	1	—	1	—	—	—	—
II + III	Dyke e Budge	19	11	9	—	—	—	—
II + IV	Buchanan	3	4	5	—	—	—	—
	Mino	29	37	44	—	—	—	—
		102	121	104	53,7	46,2	50	50
non B + non B vale a dire	v. Dungern e Hirschfeld	51	—	147	—	—	—	—
I + I	Ottenberg	42	—	78	—	—	—	—
I + II	Learmonth	30	—	71	—	—	—	—
II + II	Weszeczky	14	6	13	—	—	—	—
	Dyke e Budge	78	—	78	—	—	—	—
	Buchanan	19	6	42	—	—	—	—
	Mino	59	7	161	—	—	—	—
		293	19	590	3,1	96,8	—	100

Il materiale che abbiamo potuto riunire comprende dunque 409 unioni matrimoniali con 866 discendenti (ved. tabella IV).

TABELLA IV.

AUTORI	Numero totale di famiglie esaminate	Numero totale di figli	Numero medio di figli per ogni famiglia
V. Dungern e Hirschfeld	72	204	2,8
Ottenberg	69	128	1,8
Learmonth	40	100	2,5
Weszeczky	18	24	1,3
Dyke e Budge	97	98	1
Buchanan	23	59	2,5
Mino	90	253	2,6
Totale . . .	409	866	2,1

Considerandole separatamente sia nei riguardi della qualità A (tabella II) e nei riguardi della qualità B (tabella III) risulta che la frequenza percentuale nei discendenti sia dell'una che dell'altra qualità corrisponde con lievi oscillazioni a quelle calcolate da v. D. e H.

A questo proposito è conveniente far rilevare una causa se pur piccola di errore nelle cifre percentuali date da v. D. e H.

Gli AA. hanno cercato di determinare la percentuale tra individui omozigoti e individui eterozigoti rispetto ad una data qualità A o B, partendo dalla constatazione del rapporto che le proprietà stesse presentano nella popolazione, supponendo che tale rapporto resti costante, come a grandi linee e per una stessa nazione avviene in realtà.

A tale scopo essi hanno numerato nel loro materiale, cioè nelle loro 72 famiglie, quante volte fossero presenti le diverse qualità, unite, separate, ecc., ed hanno trovato le cifre che comunicano e sulle quali sono calcolate tutte le altre.

Ma tali cifre sono errate, se anche di poco.

Infatti gli AA. non hanno tenuto conto delle persone che figurano due volte, come figli e come genitori.

Tale evenienza risulta dal protocollo originale a carico di 13 persone. Di 9 di queste è possibile determinare a quale gruppo appartengano, delle altre 4, poichè i dati di v. D. e H. sono riportati seguendo il criterio che abbiamo già rilevato di distinguere non i gruppi ma i portatori o non portatori di una data qualità, non è possibile stabilire con esattezza se appartengano al I o al II gruppo. Perchè di questi due soli gruppi si tratta.

Inoltre essi considerano i loro risultati come ottenuti su 348 persone, il che non è esatto, in quanto che le persone vere esaminate sono solamente 335.

Noi abbiamo rettificato i dati di v. D. e H. attribuendo i 4 individui non riconoscibili in parti uguali ai due gruppi.

I risultati sono riuniti nella tabella V, in confronto a quelli di v. D. e H.

TABELLA V.

Dati indicati da V. D. e H.		Dati rettificati
A	in 184 casi = 53 %	180 = 53,7 %
B	„ 56 „ = 16 %	53 = 15,8 %
A e B insieme	„ 20 „ = 5,7 %	18 = 5,3 %
A e B entrambi assenti	„ 128 „ = 36 %	122 = 38,7 %
A isolato	„ 165 „ = 47,3 %	161 = 48 %
B isolato	„ 39 „ = 11,3 %	36 = 10,7 %

Le differenze non sono grandi, ma esistono.

Occorre inoltre considerare che un materiale costituito da famiglie complete non può dare l'esatta rappresentazione della distribuzione nella popolazione in generale di un dato carattere ereditario.

Questo fatto appare chiaramente se si determinano i rapporti percentuali dei diversi gruppi sanguigni sul materiale riunito da noi.

È necessario però evitare di computare due volte la stessa persona (ved. tabella VI).

TABELLA VI.

AUTORI	Numero delle unioni matrimoniali	Numero dei figli	Somma dei genitori e dei figli	Numero delle persone effettivamente esaminate	Differenza
V. Dungern e Hirschf . .	72	204	348	335	13
Ottenberg	69	128	266	265	11
Learmonth	40	100	180	180	—
Weszeczky	18	24	60	57	3
Dyke e Budge	97	98	292	292	—
Buchanan	23	59	105	93	12
Mino	90	253	433	415	18
Totale . . .	409	866	1684	1627	57

Calcolando sul materiale così corretto la frequenza dei vari gruppi si ottengono i seguenti risultati (ved. tabella VII).

TABELLA VII.

GRUPPO	Totale	%	Percentuale media in Italia (Mino)	Percentuale per il materiale di V. D. e H. (corretto)
I	675	41,4	38,6	37
II	672	41,3	44,2	47,1
III	181	11,2	10,4	9,7
IV	99	6	6,5	6,2
	1627	—	—	—

Dato il materiale usato da v. D. e H. per la determinazione delle proporzioni degli individui eterozigoti, i rapporti trovati a questo riguardo non possono considerarsi come rispondenti in modo sicuro alla realtà. Perciò anche le proporzioni prevedibili nei discendenti di un dato tipo di unione matrimoniale tra i portatori di una data qualità vanno confrontate con assai larghezza con quelle trovate effettivamente.

I risultati prevedibili, calcolati da v. D. e H. conservano tuttavia un buon valore, come termine di confronto nella indagine genetica delle particolari qualità A e B (in popolazioni europee).

Perciò l'aver constatato in un numero abbastanza ragguardevole di unioni matrimoniali una buona corrispondenza dei risultati effettivi con quelli prevedibili basta per assicurare che la qualità di cui si tratta si trasmette ereditariamente come un carattere semplice, monogeno, comportandosi da dominante di fronte alla mancanza della qualità stessa (A dominante su « non A ») (B dominante su « non B ») (*).

III. — Le ricerche eseguite nel modo ricordato fin quì hanno permesso di riconoscere come avvenga la trasmissione ereditaria della qualità A, o della qualità B del sangue.

Poichè dalla presenza o dalla mancanza di tali qualità viene determinato il gruppo sanguigno, parrebbe senz'altro fissato anche il modo di trasmissione di quest'ultimo.

Ed infatti l'Ottenberg (29) ha applicato le conoscenze sulla eredità delle singole qualità A e B per riconoscere in quali casi sia possibile escludere che un individuo di un certo gruppo sia realmente figlio di due dati genitori.

La terminologia che l'Ottenberg ha adoperato nella tabella esplicativa (loc. cit. tabella N. 2) non è del tutto corrispondente a quella usata ordinariamente nella genetica, mentre sono esatti i dati oggettivi.

(*) Avremo modo di trattare in seguito di quelle poche osservazioni che non concordano con le conoscenze derivanti da questa constatazione. (Ved. cap. V).

Anche Learmouth e Dyke considerano i gruppi sanguigni, sempre però avendo in vista di seguire isolatamente la qualità A e la qualità B.

In realtà questo modo di esame, utile anzi, come abbiamo detto, fortunato e giustificato quando venne eseguito da v. D. e H. non è oggi più esattamente rispondente alla cognizioni attuali.

Nella ricerca dei fenomeni ereditari è anzitutto necessario di delimitare esattamente ciò che costituisce un carattere ereditario.

Questo problema, talora assai arduo da risolvere, specialmente in materia di eredità delle malattie e delle malattie nervose e mentali in ispecie, è più facilmente solubile nei riguardi del gruppo sanguigno.

Si è stabilito che le proprietà isoagglutinanti e isoagglutinabili rappresentano qualità fisiologiche, indipendenti da stati morbosi dell'organismo, costanti per tutta la vita, non modificabili da agenti esterni.

Si è constatato che le qualità isoemolitiche (ricett. isolitici) e isoemolizzanti (ambocettori isolitici) si coprono in modo esatto con quelle.

Si è visto le diverse combinazini di tali qualità permettono di individualizzare quattro distinti tipi di sangue, che tali gruppi di individui identici tra di loro, presentano invece reciprocamente incompatibilità biologiche gravissime, mortali, che nel meccanismo di queste incompatibilità hanno parte sia le proprietà emolitiche che quelle agglutinanti.

Ciò che costituisce il carattere differenziale o di identità dunque tra individui di gruppi sanguigni diversi od eguali non è una data proprietà del sangue A (agglutinante ed emolitica) ed una qualità B, ma è bensì la correlazione che in ogni individuo esiste tra proprietà A e proprietà B. Ciò che rappresenta il vero carattere individuale è quel complesso di particolarità che determinano l'appartenenza di una persona ad un dato gruppo sanguigno piuttosto che ad un altro.

Nè è sicuro che si tratti solamente di proprietà agglutinanti, e di proprietà emolitiche. Finora sono note solamente queste due, le quali si sovrappongono così da poter riferire ad entrambe quanto riguarda anche una sola di esse. Ma è possibile, e ricerche particolari che abbiamo in corso sembrano darne la prova, che altre proprietà biologiche egualmente specifiche, e diverse nei quattro gruppi accompagnino le proprietà A e B e concorrano a stabilire la differenza biologica tra i vari gruppi sanguigni.

Ciò che quindi costituisce il vero carattere biologico non è una proprietà piuttosto che l'altra, nè la riunione di due di esse piuttosto che di altre due, ma è il complesso che da esse risulta, è quanto si dice il gruppo sanguigno.

Ecco un esempio che in modo chiaro oggettiva il nostro pensiero. La qualità fondamentale di quattro macchie: verde, giallo, bleu, bianco non è già la presenza in due di esse di una data sola qualità (verde o giallo) o la loro riunione nella terza a formare il colore bleu, ecc., ma il carattere vero nel quale si differenziano o si assomigliano è il « colore ».

Analogamente, ma in modo più complesso per i gruppi sanguigni, nei quali non nella presenza di sola qualità A o di sola qualità B o nella presenza o man-

canza di ambedue consistono le identità e le differenze, ma nell'effetto complessivo, che da tali particolarità deriva, vale a dire da quello che per le macchie suddette ha nome di colore, e qui, gruppo sanguigno.

Ancora, ogni individuo dal punto di vista delle proprietà agglutinanti non è sufficentemente caratterizzato quando venga enunciata la sua condizione nei riguardi di una sola delle due qualità.

Ogni individuo per es. del gruppo II non è solamente fornito della proprietà (manifesta) A ma anche contemporaneamente di quella (manifesta) non B. Non si può caratterizzare un individuo del gruppo III se oltre alla sua qualità (manifesta) B non si indica anche quella (manifesta) non A.

Anche per un'altra considerazione appare chiara la individualità vera e biologicamente inscindibile del gruppo sanguigno.

È noto che i vari gruppi sono stati determinati in seguito al riconoscimento delle proprietà agglutinanti e della loro diversa combinazione, si è visto che il fenomeno è dovuto a due qualità A e B, che si comportano indipendentemente nella trasmissione ereditaria, che si possono riconoscere ed allontanare singolarmente. Si è detto perciò che i globuli p. e. del gruppo IV sono da considerare semplicemente come riunione delle proprietà A e B, ecc.

Parrebbe dunque che il fenomeno dei gruppi sanguigni debba cosiderarsi come una semplice conseguenza della presenza e del vario intrecciarsi di queste qualità. I gruppi sanguigni si dovrebbero quindi considerare come subordinati a queste proprietà e da esse dipendenti.

Ove fosse realmente così non sarebbe forse giustificato insistere sulla precisa oggettivazione del carattere « gruppo sanguigno ».

Ma oltre alle considerazioni fatte poc'anzi sulla maggior portata del fenomeno « gruppo sanguigno », un altro dato assai importante viene da recenti ricerche di Hooker e Anderson.

Questi AA. hanno potuto dimostrare con accurate ed estese ricerche sui conigli che l'iniezione di globuli rossi umani dei diversi gruppi provoca la comparsa di anticorpi specifici di gruppo. Hanno cioè ottenuto sieri i quali agglutinano in modo specifico solamente globuli rossi di un dato gruppo.

Questo fatto è importantissimo per l'argomento che trattiamo. Risulta infatti da queste ricerche che i globuli dei diversi gruppi hanno una caratteristica specifica di gruppo, tale da essere capace di causare la produzione di anticorpi specifici.

Non è dunque esatto considerare i vari gruppi semplicemente come la somma o la differenza di determinate qualità. Ogni gruppo ha individualità propria, caratteristica, ogni gruppo presenta un carattere particolare, che è diverso da quello di tutti gli altri, allo stesso modo che la riunione di una macchia gialla e di una macchia verde dà luogo ad una macchia bleu, e questo carattere differenziale è precisamente un qualche cosa di omogeneo, di inseparabile, di compatto nel suo risultato finale. È il « gruppo sanguigno ».

Per questi motivi noi riteniamo che biologicamente si debba considerare come vero carattere individuale quell'insieme di qualità e di proprietà che vengono comprese nel concetto di « gruppo sanguigno ».

***

Il gruppo sanguigno è quindi una vera intrinseca qualità biologica, è un vero carattere ereditario di cui è conveniente esaminare il modo di trasmissione (*).

Se per ipotesi il fenomeno gruppo sanguigno fosse stato riconosciuto in modo diverso da quanto è avvenuto, magari col metodo poco fa ricordato di Hooker e Anderson, così da aver subito di fronte il fenomeno nella sua naturale compattezza, invece di essere una scoperta consecutiva al riconoscimento di quelli che ne sono i costituenti, cioè le proprietà agglutinanti, sarebbe stato certo meno facile il riconoscimento della sua natura ereditaria e del suo modo di trasmissione.

Che anzi, se si considera quali fossero fino a poco tempo fa i criteri prevalenti nella determinazione della ereditarietà o meno di un dato carattere, è certo che le modalità di trasmissione del gruppo sanguigno avrebbero offerto larga occasione di metterne in dubbio la natura ereditaria.

Così come si sono succedute le diverse scoperte, i vari componenti del carattere gruppo sanguigno sono stati distinti fin da principio e separatamente seguiti nel modo di trasmissione.

Il lavoro di analisi di un dato carattere ereditario, sempre assai indaginoso, è risultato così involontariamente compiuto già da tempo, per cui è possibile ora considerare con dati di fatto ben sicuri il meccanismo genetico dei gruppi sanguigni.

Il carattere ereditario gruppo sanguigno è caratterizzato da proprietà isoagglutinanti ed isolitiche, le quali sono dipendenti da due elementi A e B. Ciascuno di essi si comporta come un carattere ereditario. La coppia di fattori ereditari, quella che si chiama coppia allelomorfa, cioè il carattere dominante e il carattere recessivo antagonista sono A e « non A », B e « non B ».

La qualità dominante A corrisponde ad una particolare struttura del globulo rosso che ne determina una caratteristica agglutinabilità (agglutinogeno A) e una particolare proprietà nei riguardi dell'emolisi (ricettore emolitico A) ecc. — la qualità recessiva « non A » corrisponde ad una particolare struttura del globulo rosso che provoca la produzione nel siero di agglutinina per i globuli A (agglutinina α), di emolisina per i globuli A (isolisina α) ecc.

La qualità dominante B corrisponde a una particolare struttura del globulo rosso che ne determina una caratteristica agglutinabilità (agglutinogeno B) e una caratteristica proprietà nei riguardi dell'emolisi (ricettore emolitico B) ecc. La qualità recessiva « non B » corrisponde a una particolare struttura del globulo rosso che provoca la produzione nel siero di agglutinina per i globuli B (agglutinina β), di emolisina per i globuli B (isolisina β) ecc.

In ogni individuo quindi il carattere gruppo sanguigno è dipendente da due coppie allelomorfe, da quella che determina la qualità A e da quella che determina la qualità B.

La formula genetica perciò di un individuo nei rispetti del gruppo sangui-

(*) Indicazioni utili nello studio dell'eredità dei gruppi sanguigni possono aversi da indagini sui gemelli monocori (Cfr. P. MINO, 26; P. MINO e P. GARLASCO, 27).

gno sarà varia a seconda del gruppo al quale appartiene, e della composizione omozigote od eterozigote delle due coppie allelomorfe (ved. tabella VIII).

TABELLA VIII.

Formule genotipiche dei diversi gruppi.

Gruppo sanguigno (fenotipo) *		Carattere A	Carattere B	Formula genotipica individuale (genotipo)		Gameti
I		non A, non A	non B, non B	aa bb	omozigote	ab, ab, ab, ab.
II	II 1)	A, A	non B, non B	AA bb	omozigote	Ab, Ab, Ab, Ab.
	II 2)	A, non A	non B, non B	Aa bb	monoeterozigote	Ab, Ab, ab, ab.
III	III 1)	non A, non A	B, B	aa BB	omozigote	aB, aB, aB, aB.
	III 2)	non A, non A	B, non B	aa Bb	monoeterozigote	aB, aB, ab, ab.
IV	IV 1)	A, A	B, B	AA BB	omozigote	AB, AB, AB, AB.
	IV 2)	A, non A	B, B	Aa BB	monoeterozigote	AB, AB, aB, aB.
	IV 3)	A, A	B, non B	AA Bb	monoeterozigote	AB, AB, Ab, Ab.
	IV 4)	A, non A	B, non B	Aa Bb	dietereozigote	AB, Ab, aB, ab.

A è dominante su a. Egualmente B è dominante su b.

Perciò le proprietà dipendenti da A o B sono manifeste là dove A o B sono presenti sia in forma omozigote che in forma eterozigote, mentre le proprietà dipendenti da a o b sono manifeste solamente là dove a e b esistono in forma omozigote.

Occorre rilevare che a stretto rigore di termini le lettere semplici A o B usate nella genetica non possono senz'altro essere considerate come corrispondenti a quelle che indicano comunemente l'agglutinogeno, in quanto questo è l'effetto fenotipico della coppia allelomorfa intiera. Perciò l'agglutinogeno dei globuli rossi risponde geneticamente alla formula Aa oppure AA, e quello B alla formula Bb oppure BB.

Questo rilievo è particolarmente importante nei riguardi delle agglutinine. Ciascuna delle due agglutinine note (lo stesso vale per le isolisine) è dovuta alla manifestazione del carattere recessivo corrispondente.

Perciò la agglutinina α non corrisponde geneticamente alla lettera a, bensì alla formula aa e così pure la agglutinina β corrisponde alla formula bb.

Il gruppo sanguigno è un carattere proprio di tutti gli individui, ciascuno dei quali possiede in diversa forma entrambi i costituenti genotipici del carattere stesso.

Ed è solamente quando si consideri la diversa struttura di un individuo nei rispetti del carattere ereditario « gruppo sanguigno » che è possibile parlare in modo giustificato di monoeterozigote o di dieterozigote, come più esat-

* Per brevità indichiamo con II 1), II 2) ecc. le varie formule genetipiche, che avremo modo di richiamare più volte.

tamente vanno indicati quegli individui che l'Ottenberg chiama ibrido-parziale e ibrido-completo.

Il gruppo sanguigno è pertanto un carattere digeno, cioè dipendente dal concorso di due fattori ereditari di diverso genere, e la sua eredità deve essere studiata con i criteri dell'incrocio diibrido.

(*Continua*).

II.

OSPEDALE DEGLI INFERMI - BIELLA - SEZIONE MEDICA
Primario prof. SATTA

Su un caso di autoagglutinazione in sangue umano

per il dott. VIRGINIO DEBENEDETTI.

L'autoagglutinazione, il fenomeno per il quale i globuli del sangue sono riuniti in ammassi dal proprio siero è, almeno per l'uomo, un'anomalia riscontrata finora soltanto in casi patologici. Essa assume perciò stesso un posto speciale di fronte all'isoagglutinazione che è presente nella maggioranza degli individui normali e, stando all'opinione più diffusa, largamente indipendente dagli stati morbosi.

I lunghi studi sull'isoagglutinazione intrapresi dapprima dal Landsteiner e condotti poi da moltissimi autori hanno fruttato risultati che per quanto non definitivi sono quasi generalmente ammessi.

È sino ad ora riconosciuta nella specie umana l'esistenza di almeno quattro gruppi sanguigni e cioè:

Gruppo I: Nessuna agglutinina nel siero, agglutinogeni A B nei globuli (o, A B).

Gruppo II: Agglutinina β nel siero: agglutinogeno A nei globuli (β, A).

Gruppo III: Agglutinina α nel siero: agglutinogeno B nei globuli (α, B).

Gruppo IV: Agglutinine α e β nel siero: nessun agglutinogeno nei globuli (α β, o).

La costruzione teorica dei gruppi riposerebbe appunto sulla presenza nei globuli di una, due o nessuna delle sostanze agglutinabili e nei sieri rispettivamente di una, nessuna o due delle agglutinine α e β: queste avrebbero potere strettamente specifico rimanendo assorbite nella reazione di agglutinazione dagli agglutinogeni omonimi.

Che si possa facilmente riconoscere esaminando un certo numero di soggetti l'esistenza dei quattro gruppi sanguigni è cosa certa; ma è pure vero che l'assegnazione di certi sangui ad uno dei gruppi sopracitati offre talvolta delle gravi difficoltà: tanto che alcuni autori (citerò soltanto il Landsteiner ed il Lattes) si sono indotti ad ammettere l'esistenza di sotto-gruppi mentre

altri come il Baecchi vanno anche oltre e parlano di comportamento individuale dei sangui (ossia negano ogni possibilità di ripartizione in gruppi) (1).

A parte queste difficoltà praticamente importanti ed ammettendo anzi che si possa sempre classificare un dato sangue secondo lo schema dei quattro gruppi, è interessante domandarsi quali possano essere le conseguenze per i gruppi stessi ammettendo l'esistenza di autoagglutinazione. Questa potrebbe essere dovuta o alla comparsa di una nuova agglutinina od alla contemporanea presenza in un sangue dell'agglutinina ed agglutinogeno omonimi (esempio: sangue α, A; oppure β, B; o anche $\alpha+\beta$, B). Ne deriverebbe ad ogni modo un aumento dei gruppi; il che sarebbe teoricamente importante anche se, come si è detto, l'autoagglutinazione riguardi nell'uomo soltanto il campo patologico.

A parte le eventuali complicazioni per il sistema dei gruppi è certo che l'autoagglutinazione, per le difficoltà ch'essa crea quando la si incontri in esperienze di isoagglutinazione, merita il più attento studio.

Tralasciando le osservazioni sugli animali, tra le quali mi pare notevole sopratutto quella del Landsteiner che avrebbe dimostrato nel coniglio l'esistenza di una autoagglutinina assorbibile a freddo, l'autoagglutinazione compare nell'uomo nelle malattie più svariate: ittero emolitico, epatopatie varie, malaria, anemie, leucemie, sifilide, tripanosomiasi. Widal, Abrami, Brulè ne fanno addirittura uno dei sintomi differenziali tra l'ittero emolitico acquisito (nel quale sarebbe presente) e l'ittero emolitico famigliare. L'affermazione pare eccessiva tanto più considerando che la divisione degli itteri emolitici in acquisiti e famigliari appare a molti ingiustificata: si può ammettere invece come indubitata una spiccata frequenza dell'autoagglutinazione negli itteri emolitici. Della maggioranza delle osservazioni della letteratura, specie delle più antiche, non si può fare gran conto perchè limitate alla descrizione sommaria del fenomeno: in genere l'osservatore era colpito dalla straordinaria intensità con cui le emazie lasciate nel proprio siero vi si agglomeravano e poichè il fenomeno riproduceva bene le parvenze esteriori dell'isoagglutinazione lo si qualificava per autoagglutinazione. Se l'agglomeramento fosse poi dovuto ad una vera e propria autoagglutinina elettivamente assorbibile non risulta da nessuno dei lavori remoti ed anche relativamente recenti. Al Lattes dobbiamo il primo studio ampio e corredato sull'argomento.

È noto come il Lattes prima che all'autoagglutinazione abbia dedicato estese monografie all'impilamento, fenomeno questo già messo dal Landsteiner in rapporto con l'autoagglutinazione. Si sa che i globuli di individui sani

(1) A dimostrare quale incertezza regni nel campo dei gruppi sanguigni valga il recente lavoro del LATTES (*Policlinico*, Sez. Prat., fasc. 3, 1924) del quale ho preso visione mentre queste note già erano ultimate. Rimandando al lavoro citato per i particolari, accennerò soltanto come i gruppi previsti dal LATTES stesso aumentino da quattro ad otto per l'intervento di un nuovo agglutinogeno C e corrispondente agglutinina γ ultimamente messi in evidenza ad opera di GUTHRIE ed HUCK (citati dal LATTES). Le oscillazioni e le incertezze manifestate da autori che senza dubbio dispongono di esperienza vastissima sull'argomento dimostrano all'evidenza come la questione dei gruppi sia ancora in sospeso ed oggi più che mai aperta.

lasciati nel proprio siero hanno la tendenza ad ammassarsi riunendosi per faccia e costituendo le così dette pile di monete. L'impilamento è dunque fenomeno comune a tutti i sangui: esso è sprovvisto di ogni specificità; ogni siero normale fresco è più o meno impilante sia verso i proprii globuli sia verso globuli eteronimi.

Il Lattes ha così tracciato le differenze tra isoagglutinazione ed impilamento:

l'impilamento scompare normalmente in diluizione 1 : 2;

le impiline non sono assorbibili;

i globuli impilati si separano aggiungendo soluzione fisiologica al preparato;

l'azione impilante dei sieri è soppressa dall'aggiunta di lecitina o dalla permanenza dei sieri a 37°.

All'incontro:

le isoagglutinine sono assorbibili elettivamente dalle emazie provviste degli agglutinogeni omonimi;

i gruppetti della isoagglutinazione non si disfano all'aggiunta di soluz. di Na Cl;

la permanenza a 37°, l'aggiunta di lecitina non esercitano influenza apprezzabile su sieri isoagglutinanti.

Ora dall'esame compiuto su un sangue «autoagglutinante» il Lattes (*Haematologica*, vol. III, suppl. al fasc. 1, marzo 1922) viene alla conclusione che non vi sia alcun rapporto tra isoagglutinazione e cosidetta autoagglutinazione; questa sarebbe da identificarsi con l'impilamento, precisamente con un esaltato potere impilante del siero.

Effettivamente nel siero «autoagglutinante» del Lattes la autoagglutinazione scompariva quasi totalmente ad una diluizione di 1 : 3, che è di poco superiore a quella alla quale già scompare l'impilamento normale; non fu possibile inoltre dimostrare con l'assorbimento una vera e propria autoagglutinina. Questo punto è d'importanza capitale e giustifica senz'altro le conclusioni dell'autore.

Tuttavia a me pare modesto il titolo impilante (autoagglutinante) trovato dal Lattes nel suo siero; nè so come con questo si concilii l'aspetto macroscopico identico all'isoagglutinazione, la resistenza delle zolle di emazie alla diluizione (presenza di zolle di emazie sino a diluizione 1 : 200) e quelle altre particolarità che il Lattes descrive e che non si incontrano certo in sieri normali. Titolo impilante di 1 : 3, 1 : 4 io ho trovato anche per molti sieri normali (ove si ha nulla più che la solita tipica disposizione a pila di monete).

In una malata nella quale osservai rapida ed evidente agglomerazione delle

La mia non lunga esperienza mi ha messo più di una volta in presenza di sangui che non ho potuto assegnare ai classici gruppi. Ricordo sopratutto casi di agglutinazione di globuli appartenenti al gruppo IV per opera di alcuni sieri oltre ad altre anomalie che, come questa, trovo accennate da altri autori: è facile immaginare e bene risulta anche dal lavoro del Lattes quanto queste deviazioni che non mi sembrano poi tanto eccezionali complichino la faccenda dei gruppi.

emazie e nella quale l'autoagglutinazione si avvicinava per intensità a quella descritta dal Lattes io trovai per una temperatura di 0° titolo di 1 : 9. Sia qui accennata l'importanza della temperatura per l'autoagglutinazione che è pronta e vivace a basse temperature, reversibile a 35° e nelle prove di diluizione reversibile talora già a temperatura ambiente. A quale temperatura si riferisce il titolo riportato dal Lattes pel suo siero?

Comunque sia, come si è detto, le conclusioni del Lattes poggiano su un fatto innegabilmente importante: la mancata assorbibilità. Estenderle però ad ogni sangue autoagglutinante non pare giustificato considerando che ad un fenomeno quale l'autoagglutinazione, legato a condizioni abnormi del sangue a creare le quali concorrono svariati ed ignoti fattori, non si possono proprio fissare nè limiti d'intensità nè leggi fisse.

Il siero che si vuol qui descrivere, di un potere autoagglutinante forse eccezionale, proviene da una paziente affetta da anemia con ittero. Il caso venne osservato nell'Ospedale di Trieste ma gran parte delle indagini relative al siero furono compiute nell'Ospedale di Biella. Clinicamente fu fatta diagnosi di ittero emolitico tipo Hayem Widal: l'autopsia ebbe a confermare il reperto clinico.

G. Vittoria, anni 27, nulla di attinente alla malattia attuale nel gentilizio e nell'anamnesi remota. A 26 anni (inizio 1922) è colpita da disturbi che rapidamente si aggravano dimostrando però anche notevoli remissioni: cefalea, facile stancabilità, pallore, lieve itteria, lieve dimagramento, dolori vaghi all'epigastrio, talora nausee e vomiti. Accolta a due riprese in Ospedale è constatata anemia con splenomegalia (glob. rossi 2.5 mil.; Fleischl 44 poichilocitosi, anisocitosi forte, policromatofilia spiccata, moltissimi globuli a granulazioni basofile). Già in questo periodo, secondo mi consta da informazioni assunte dal collega curante, l'autoagglutinazione era presente e tale da non permettere sempre gli esami del sangue. Durante una delle degenze aborto spontaneo in terzo mese senza complicazioni; laparotomia esplorativa non seguita da asportazione della milza. Nel novembre 1922 dopo intensa cura arsenicale lieve miglioramento confermato dall'esame del sangue (autoagglutinazione quasi scomparsa); la paziente lascia l'Ospedale.

Entra il 26 gennaio 1923 in II div., Ospedale Civico di Trieste (primario dott. Sturli) dove io la vedo per la prima volta. Constato: corpo mediocremente nutrito, stato di astenia estrema, mucose esangui; cute pallida lievemente itterica, sclere gialle.

Reperto polmonare negativo; al cuore soffio sistolico alla punta e base. Addome tumido un po' dolente all'epigastrio, fegato appena debordante, milza grande liscia dura, polo inferiore alla ombelicale trasversa. Intensa urobilinuria, feci colorate. La paziente entrata in condizioni precarie, peggiora rapidamente e già 48 ore dopo l'accoglimento in Ospedale si verifica l'esito.

Accintomi ai soliti esami sul sangue fui colpito dall'intensità con cui le emazie si agglutinavano. A dire il vero non mi fu possibile vedere il sangue della paz. nel suo aspetto normale; il fenomeno era così subitaneo e vivace da aversi l'impressione che il sangue uscisse già agglutinato dai vasi. Anche aspirando dalle vene con ago e siringa, subito, a contatto del vetro, si formavano i grumi di emazie: grumi distintamente visibili costituenti una sospensione grossolanamente disuguale nel siero limpido e fortemente itterico. Strisci non era possibile farne, conteggi nemmeno, neanche scaldando la miscela di diluizione poichè con le pipette non aspiravo che siero non penetrando le emazie già riunite in grandi grumi nel capillare. Non potei determinare esattamente la resistenza globulare a soluzioni ipotoniche di Na Cl; i grumi di emazie presentavano infatti una resistenza grandissima all'emolisi non essendo intaccati

che molto lentamente anche da soluzione di urea al 10 %; avrei dovuto compiere l'esperimento a temperatura fisiologica ma la brevità del tempo concessomi dal rapido decorso della malattia mi impedì questa ed altre importanti ricerche. Tuttavia sulla piccola provvista di globuli di cui disponevo osservai come questi si conservassero a lungo senza emolizzare sia nel proprio siero che in soluzioni anche ipotoniche, se mantenuti a 0°; mentre emolizzavano rapidamente a 37° in soluzioni lievemente ipotoniche; nel primo caso i globuli erano agglutinati, nel secondo omogeneamente sospesi sicchè proprio alla agglutinazione intensa deve essere attribuita l'azione protettrice contro l'agente emolitico (soluz. clorurata ipotonica, soluz. di urea).

I grumi di emazie, come già nel caso del Lattes, non si scioglievano aggiungendo ripetutamente acqua fisiologica; soltanto lavando abbondantemente per otto o dieci volte e scuotendo energicamente mi riuscì di avere una sospensione omogenea almeno macroscopicamente; le sospensioni si conservavano tali solo a temp. ambiente, riportando a 0° si rinnovava l'agglutinazione. Il sangue defibrinato assumeva un aspetto fiocсoso strano caratteristico; nel sangue posto in tubetti per sedimentazione i globuli precipitavano subito al fondo, cosicchè, dato che si possa in simili casi ancora parlare di tempo di sedimentazione, questo era nel sangue naturale, senza bisogno di citratazione, brevissimo: pari a qualche minuto. La coagulazione risultò normale sia per tempo che per retrazione del coagulo; il tempo di emorragia era invece abbreviato nè so se vi contribuisse una speciale vasocostrizione o il fatto che grumetti di globuli turassero la piccola lesione prodotta dall'ago. Su strisci eseguiti in seguito sul sangue defibrinato riscaldato e su vetrini caldi constatai anisocitosi, policromatofilia, globuli punteggiati, forme immature della serie mielogena. Nel cadavere il sangue tratto dalla vena femorale presentava la stessa autoagglutinazione constatata in vivo.

Il titolo autoagglutinante fu determinato sia su globuli della P., sia su altri globuli di ugual gruppo; anche questo sangue come quello descritto dal Lattes entra nel gruppo IV (α β, o; globuli non isoagglutinabili e siero fornito delle due agglutinine α e β). L'autoagglutinazione era nettamente positiva a temperatura ambiente sino ad 1 : 30, arrivando a 0° a titolo pressochè doppio; si dimostrarono tuttavia variazioni notevoli verso i diversi sangui e spesso anche verso lo stesso sangue: si noti però che il titolo è stato ricavato dai valori medii ed inferiori e rappresenta perciò un limite minimo. L'agglutinazione era sempre reversibile nel senso che le prove disagglutinavano a caldo e riagglutinavano a freddo: reversibilità completa ripetuta e rapida già a temperatura di 35°.

Non ho potuto notare disposizione a pila di monete; particolarmente la riunione dei globuli della P. avveniva sempre a grumi irregolari; nelle prove eseguite con siero puro era tuttavia quasi sempre impossibile decidere come i globuli fossero accollati; nelle prove ad alte diluizioni la riunione era quella tipica per l'agglutinazione e non vi era differenza tra il modo con cui si riunivano i globuli omonimi e quello con cui agglutinavano globuli eteronimi (isoagglutinabili). Del resto non credo si possa sempre dall'aspetto della reazione distinguere l'isoagglutinazione dall'impilamento; a parte il fatto che questo può assumere in condizioni speciali la forma propria dell'isoagglutinazione (il Lattes parla di pseudoagglutinazione) ho visto talora anche con sieri diluiti 1 : 2 isoagglutinazione avvenire con tipica formazione di rotoli di monete; sicchè non convengo con il Lattes che l'impilamento si verifichi sempre che non intervenga agglutinazione: nè mi pare che una diluizione di 1 : 2 sia già sufficiente ad abolire ogni azione impilante mettendo in evidenza la sola isoagglutinazione. Ritengo invece che ancora a tale diluizione si possano notare una infinità di gradazioni che vanno dalla tipica agglutinazione a bordi alla tipica disposizione a pile; la frequenza di forme intermedie (agglutinazione con molti grumi e poche pile o prevalentemente pile accanto a piccoli e rari ammassi) era del resto già stata osservata dal Capogrossi. Ho visto inoltre se pure di rado reazioni a gruppetti, tipiche per l'isoagglutinazione, assumere sotto l'influenza della temperatura fisiologica l'aspetto a pile di monete.

Il caso in esame offriva campo ad esperienze dirette ad assodare se la

autoagglutinina fosse assorbibile; nelle prove di assorbimento mi sono valso di sospensioni globulari dense ottenute estraendo sangue dalle vene, defibrinandolo e lavandolo due volte con soluzione isotonica di cloruro di sodio. Ponevo a contatto quantità varie di sospensioni globulari e siero; prove a temperatura del ghiaccio fondente. Con il siero assorbito allestivo preparati in goccia pendente mettendone a contatto un'ansata con un'ansata di sospensioni globulari; agivo sempre con tenuti quantità di globuli. Eseguii inoltre qualche prova macroscopica con siero assorbito e sospensioni globulari dense.

I.

In una prima prova porzioni uguali di siero della paziente (P.) e di globuli della paziente (glob. P.) furono mescolate e ripartite in due tubetti uno dei quali fu mantenuto per 3/4 di ora a 37° l'altro per lo stesso tempo a 0°, le due porzioni di siero così assorbite vennero poi liberate dal sedimento globulare: su di esse si eseguivano prove a goccia pendente con globuli P. e con globuli eteronimi isoagglutinabili (glob. A.). Naturalmente la separazione del sedimento globulare avvenne per il tubetto a 37° e per quello a 0° rispettivamente in mantello caldo ed in mantello di ghiaccio.

Siero P. assorbito da globuli P. a 37°:
+ glob. P. = agglut. totale;
+ glob. A. = agglut. totale.

Siero P. assorbito da globuli P. a 0°:
+ glob. P. = qualche gruppo;
+ glob. A. = agglut. totale.

Risulta dall'esperienza che i globuli P. sottraggono soltanto a freddo sostanza autoagglutinante al siero P.: e questo già parla per una fissazione di autoagglutinina ai globuli. Inoltre nel siero P. assorbito a 0° da glob. P. non si nota accanto alla scomparsa (forte diminuzione) della autoagglutinina alcuna variazione notevole del potere isoagglutinante (potere di agglutinare globuli eteronimi A.).

II.

Siero P. 0.5 + globuli V. D. 0.1-1/2 ora a 0° (sangue V. D. = gruppo IV).

I globuli si agglutinano in un grumo unico al fondo del tubetto, si preleva il siero, il che riesce facilmente senza bisogno di centrifugare: si sminuzza accuratamente il grumo di emazie lavando per due volte con abbondante acqua fisiologica a 0° e centrifugando in mantello di ghiaccio.

I globuli decantati si sospendono in 0.3 di soluzione fisiologica agitando la sospensione a 45°: poi si centrifuga in mantello caldo; sul liquido centrifugato si eseguiscono le seguenti prove:

Liq. cent. + glob. V. D. = molti gruppi: si passa il vetrino sul ghiaccio: agglutinazione istantanea totale.

Liq. cent. dil. 1 : 2 + glob. V. D. = come nella prova precedente.

Liq. cent. dil. 1 : 4 + glob. V. D. = a temperatura ambiente qualche gruppetto: su ghiaccio agglutin. evidente.

Il siero assorbito dà agglutinazione discreta a temperatura ambiente, forte a 0°.

La prova riproduce all'incirca una delle esperienze del Lattes e dimostra come l'autoagglutinina è veramente assorbita dai globuli rossi; l'assorbimento, che avviene col favore di basse temperature, è parziale poichè nel siero residuano quantità considerevoli di autoagglutinina. Se eseguendo la prova suddetta si aumenta fortemente la quantità di sospensione globulare si riesce bensì ad assorbire l'autoagglutinina in misura più notevole, ma rimane sempre al siero un potere autoagglutinante bene apprezzabile a freddo.

III.

Si trattava ora di vedere come si comportava l'autoagglutinina assorbendo con globuli isoagglutinabili:

tre porzioni di siero P. vengono assorbite rispettivamente con globuli rossi di tipo IV (α β, o), di tipo II (β, A), di tipo III (α, B). Ognuna di queste porzioni assorbita viene poi messa a contatto con globuli rossi dello stesso tipo e di tipo II e III, in modo che si possa dedurre se l'assorbimento specifico, già da tempo noto, sia accompagnato da assorbimento della autoagglutinina: ed in secondo luogo se l'assorbimento dell'autoagglutinina avvenga esclusivamente per opera di globuli omonimi (α β, o) od anche per opera di globuli eteronimi (tipo II e III). In altre parole: i globuli rossi eteronimi non hanno affinità alcuna per l'autoagglutinina (nel nostro caso, autoagglutinina di un sangue tipo IV)? è questa autoagglutinina specifica? è essa una terza agglutinina?

a) Siero P. assorbito da glob. tipo IV:
+ glob. tipo IV = qualche gruppo reversibile a 37°;
+ glob. 120 (gruppo II) = agglutinazione non reversibile a 37°;
+ glob. 47 (gruppo III) = agglutinazione non reversibile a 37°.

b) Siero P. assorbito 120:
+ glob. tipo IV = agglut. nulla, a temp. amb. positiva a 0°;
+ glob. 120 = agglut. debole reversibile a 37°;
+ glob. 47 = agglut. intensa non reversibile a 37°.

c) Siero P. assorbito 47:
+ glob. tipo IV = gruppi reversibili a 37°;
+ glob. 120 = agglut. non reversibile a 37°;
+ glob. 47 = agglut. debole reversibile a 37°.

Dalle prove eseguite come sopra è riportato risulta in modo chiaro che l'autoagglutinina è assorbita oltre che dai globuli omonimi anche da globuli tipo II e III: essa non è dunque specifica: e l'autoagglutinazione anche nel siero P. non potrebbe essere attribuita alla presenza di una terza agglutinina elettivamente attiva verso globuli tipo IV. Differenze profonde esistono tra il caso Lattes ed il mio: a parte l'altissimo titolo (1 : 30) difficilmente conciliabile con quanto il Lattes scrive sull'impilamento, resta il fatto dell'assorbibilità: sicchè se nel caso Lattes le somiglianze tra autoagglutinazione ed isoag-

glutinazione sono grossolane e puramente esteriori, nel siero in parola diventano talmente profonde che in realtà una netta separazione tra autoagglutinazione e fenomeni di isoagglutinazione diventa difficile e può riposare soltanto sulla constatazione di assenza di elettività per l'autoagglutinina. Per l'assorbibilità e l'alto titolo da una parte, l'assenza di specificità dall'altra l'autoagglutinina del siero P. sembra costituire un anello intermedio tra i processi di isoagglutinazione e di impilamento.

Questo fatto è importante e giustifica il pensiero, che, almeno in casi patologici, i limiti tra reazioni specifiche di isoagglutinazione e reazioni banali di impilamento tendano quasi a confondersi. Che l'alto potere impilante (autoagglutinante) non sia senza influenza sul potere isoagglutinante risulta anche dal titolo isoagglutinante del siero P. : che è altissimo arrivando per le diverse sorta di globuli ad 1 : 200, 1 : 250 : e sia qui ricordato che anche il Lattes trova nel suo siero un titolo isoagglutinante eccezionale (circa quattro volte il normale).

Può dunque, a parer mio, essere azzardata l'ipotesi che impilamento ed isoagglutinazione siano fenomeni vicini, forse interdipendenti; e se l'autoagglutinazione deve essere anche in questo caso riferita unicamente all'alto potere impilante, sia ancora accentuato il fatto che, almeno in condizioni particolari, non sono estranei all'impilamento nè l'alto titolo, nè l'assorbibilità. Rimanendo ben fermo il punto che tra l'isoagglutinazione e la cosidetta autoagglutinazione si frappone il concetto di specificità, i rapporti che pure legano i due fenomeni devono essere considerati importanti anche dal punto di vista pratico. Vi accenno brevemente, riservandomi di tornarvi su in altro momento :

1) Un siero fortemente impilante può spesso simulare una vera isoagglutinazione anche con globuli dello stesso tipo;

2) I metodi comuni di ricerca non sono sempre sufficienti ad eliminare questa causa di errore perchè :

il titolo impilante può essere maggiore di 1 : 3 (si veda in proposito anche quanto scrive Mino in *Rif. Med.*, n. 21, 1923);

l'aggiunta di soluzione fisiologica ai globuli rossi agglutinati non sempre basta a liberarli;

l'aspetto microscopico con siero molto attivi (come impilanti) non è caratteristico;

infine l'assorbimento, possibile anche per queste « impiline » presenta gravi difficoltà, e non si potrà contare su di esso se non sarà fatto in maniera strettamente specifica (cioè liberando prima i sieri delle loro « impiline » per mezzo di globuli rossi dello stesso tipo).

Aggiungo per ultimo che l'aggiunta di lecitina o l'invecchiamento di sieri come quello su cui ho riferito non esercita alcuna influenza sul potere che esso ha di agglomerare i globuli rossi dello stesso tipo. E poichè anche sul siero M. G. del Lattes l'invecchiamento non è valso ad abolire il potere impilante e poichè da mie ricerche risulterebbe che l'aggiunta di lecitina non avrebbe altra funzione che quella di impedire che i globuli rossi (omonimi al siero) si dispongano a pile di monete, non quella di abolire l'attrazione reciproca in

accumuli, appare anche più difficile, in casi senza dubbio rari, una distinzione pratica tra agglutinazione ed impilamento: e ciò potrebbe dar ragione delle non scarse in parte fondate obbiezioni fatte al concetto dei gruppi sanguigni e recentemente ancora ripetute.

LETTERATURA.

CAPOGROSSI. Annali d'Igiene sperimentale, vol. 14, pag. 552, 1903.
LANDSTEINER. Münch. med. Woch., pag. 1812, 1903.
ID. Ibidem. pag. 1905, 1902.
LANDSTEINER u. REICH. Centralb. f. Bakt. Orig., Bd. 39, p. 83.
LATTES. Haematologica, suppl. al fasc. I, vol. III, 1922.
ID. Bollett. R. Accad. Peloritana, 5 dicembre 1921.
ID. Atti R. Accad. Peloritana, 30/1922 e 29/1921.
MINO. Rif. med., n. 21, 1923.
WIDAL, ABRAMI, BRULÈ. Arch. des Mal. du coeur, n. 4, 1908.
ROBERTSON a. ROUS. Journ. of exp. med., vol. 27, 1918, p. 509.

III.

OSPEDALE CIVILE DI VICENZA
(DIVISIONE MEDICA FEMMINILE - Primario: Prof. A. BERTI)

Applicazioni cliniche dell'ematocrito.

Dott. LORENZO PEZZOTTI, assistente

Nelle comuni ricerche ematologiche a scopo clinico non si determina il volume degli eritrociti. Ci si limita a calcolarne il numero contenuto in un determinato volume, di sangue totale (mmc.), e si riporta a questo numero la quantità percentuale di emoglobina quando si vuole determinare il così detto quoziente emoglobinico di un globulo rosso, o valore globulare. È implicito in ciò il presupposto che gli eritrociti contenuti nel sangue in esame abbiano un volume uguale (o poco differente) gli uni rispetto agli altri, o, complessivamente, rispetto al volume normale degli eritrociti. Codesto presupposto può, in certi casi, non corrispondere al vero.

In pratica si trascura la determinazione volumetrica degli eritrociti per varie ragioni. Non si può dedurre il volume dei globuli dal loro diametro, nè dal loro spessore, perchè, pur prescindendo dalla difficoltà di stabilire con sufficiente esattezza il valore medio di queste grandezze, i globuli non sono sferici e hanno disuguale spessore. Dei metodi proposti per la determinazione volumetrica, alcuni, come il metodo colorimetrico di Stewarts, sono poco pratici; altri (come il metodo di Hoppe-Seyler, di Bunge, di M. e L. Bleibtreu, di Oker, Blom e Fränkel, ecc.) sono poco precisi. Adler (1) recentemente ha proposto il metodo refrattometrico di Bence modificato e semplificato: non posso trattarne perchè non lo conosco.

Il metodo che permette di stabilire direttamente il volume percentuale dei globuli rossi contenuti in un determinato volume di sangue totale mediante la centrifugazione con l'ematocrito è stato, anch'esso, al pari degli altri metodi sopra indicati, così gravemente criticato che fino ad oggi l'ematocrito non è entrato a far parte dello strumentario di cui sono forniti i gabinetti per ricerche cliniche. In una mia precedente nota (2) ho esposto alcune considerazioni che qui, per chiarezza di esposizione, mi è necessario riassumere.

L'ematocrito, dopo gli studi di Hedin, Eykmann, Hamburger, Gärtner, Köppe, Kottmann, Capps e altri, è stato quasi completamente abbandonato, ritenendosi ormai come provato che non potesse dare risultati veramente attendibili. Gli si rimproverava principalmente l'inconveniente di non riuscire ad evitare, pure prolungando la centrifugazione per 1-2 ore, che una certa quantità di siero rimanesse negl'interstizii fra globulo e globulo. È evidente che, ove tale fatto veramente si verificasse, il volume percentuale degli eritrociti risulterebbe maggiore del vero. Studi ulteriori hanno invece dimostrato che, usando certi accorgimenti di tecnica e impiegando centrifughe elettriche di sufficiente potenza, la separazione dei globuli del siero è, a centrifugazione ultimata, perfetta. Importantissima a questo riguardo è l'osservazione di Ege: centrifugando il sangue (defibrinato o reso altrimenti incoagulabile) in tubetti capillari, a un certo punto la colonna degli eritrociti cambia il colore rosso scuro opaco che prima aveva in rosso chiaro laccato trasparente. Ciò dimostra che la separazione tra globuli e siero è perfetta, perchè la colonna degli eritrociti non potrebbe assumere, per fenomeni di interferenza, il colore rosso laccato trasparente se negli interstizi fra globulo e globulo rimanessero quantità anche minime di siero.

Osservazioni e ricerche di Biè e Möller, Gram e Norgaard, Campbell e altri hanno riaffermato molto recentemente l'attendibilità delle misure ematocritiche; Meneghetti si è servito dell'ematocrito per determinare il peso (medio) e la densità (media) di un globulo rosso, nel sangue di animali di specie diversa, dimostrando nuovamente la bontà del metodo (3). Io mi sono servito dell'ematocrito per determinare il peso e la densità di un globulo rosso nel sangue venoso normale di donna (l. c.), ottenendo risultati che mi sembrano attendibili, e l'ho nuovamente impiegato nelle ricerche che formano oggetto della presente nota.

***

Ho voluto ricercare se e come variassero il peso e la densità (valori medî) di un globulo rosso in diversi casi di anemia. Mi sono servito dello stesso metodo che avevo seguito nella ricerca del peso e della densità dei globuli rossi nel sangue normale, cioè del metodo proposto dal Meneghetti. Rimando perciò ai lavori sopracitati chi volesse conoscere dettagliatamente l'argomento.

Qui mi limito a ricordare che il metodo consiste nel determinare con pesate di precisione il peso P di un determinato volume V di sangue defibrinato e il peso P^1 dello stesso volume di siero; nel determinare, mediante il contaglobuli, il numero n degli eritrociti contenuti nel volume V di sangue; nel

determinare, mediante l'ematocrito Daland, il volume e degli eritrociti (detto anche *valore ematocritico*, cioè il numero delle graduazioni centesimali del tubetto ematocritico occupate dalla colonna dei globuli rossi quando questi siano completamente separati dal siero); e nel ricavare da tali dati il peso p e la densità d di un eritrocito in base alle formule:

$$p = \frac{P - P' + \frac{P'e}{100}}{n}$$

$$d = \frac{P - P' + \frac{P'e}{100}}{\frac{\sqrt{e}}{100}}$$

Ho seguito esattamente la stessa tecnica osservata nelle ricerche precedenti, e ho usato lo stesso picnometro, perciò anche qui $V = 1{,}6060$ cmc.

Delle 10 donne di cui ho esaminato, agli scopi indicati, il sangue, 1 era affetta da anemia perniciosa (tipo di Biermër, controllo ematologico e clinico), 1 da carcinoma dell'utero (con cachessia), 1 da sarcoma dell'utero (con cachessia), 2 da marasma senile, 1 da gonartrite e broncopneumonite cr. di sospetta natura tubercolare, 4 da tisi polmonare in stadio avanzato.

I risultati delle ricerche sono esposti nella Tab. I.

Per comodità di confronto riporto anche i dati che si riferiscono alle mie ricerche precedenti, cioè il peso e la densità che avevo trovato negli eritrociti di donne normali (d'età fra i 20 e i 35 anni).

Tali dati sono esposti nella Tab. II.

Il peso p è espresso in grammi alla XII[a] potenza negativa.

TABELLA I.

N. d'ord. delle Esp.	AMMALATE	P (in gr.)	P' (in gr.)	e	numero dei gl. r. per mmc.	p (in gr. 10-12)	d
I.	D. P. Angela, a. 63 (carcinoma uterino).	1,6876	1,6522	18	2.648.000	78,25	1.116
II.	M. Romilda, a. 56 (artrite e broncopn. sosp. tuber.).	1,6675	1,6479	20	2.648 000	82.108	1.087
III.	G. Maria, a. 24 (tubercolosi polmonare).	1,670	1,6467	27	3.544.000	82,20	1.079
IV.	V. Margherita, a. 65 (marasma senile).	1,6654	1,6438	24.5	3.750.000	70,45	1.078
V.	M. Regina, a. 81 (cachessia senile).	1,6680	1,6474	21.5	2.480.000	94,10	1.085
VI.	C. Maria, a. 30 (anemia pern. progressiva).	1,6673	1,6518	23	2.440 000	100,90	1.070
VII.	C. Teresa, a. 61 (sarcoma uterino).	1,6759	1,6401	25.5	3.210.100	88,06	1.108
VIII.	P. Angela, a. 33 (tubercolosi polmonare).	1,6704	1,6445	30.5	4.150 000	75,25	1.023
IX.	P. Adelaide, a. 18 (tubercolosi polmonare).	1,6713	1,6483	30	4.213.000	76,48	1.074
X.	M. Maria, a. 35 (tubercolosi polmonare).	1,6705	1,6511	29	4.252.000	72,95	1.069

TABELLA II.

N. d'ord. delle Esp.	P (in gr.)	P' (in gr.)	e	Numero dei gl. r. per mmc.	p (in gr. 10-12)	d
I.	1,7003	1,6542	47	4.750.000	107,96	1.091
II.	1,6971	1,6655	50	4.744.000	113,44	1.076
III.	1,6933	1,650	40	4.625.000	94,68	1.094
IV.	1,6898	1,6405	38	4.350.000	96,28	1.102
V.	1,7112	1,6551	47	5.150.000	100,83	1.104
VI.	1,5903	1,6425	39	4.572.750	93,73	1.099
VII.	1,6952	1,6488	42	4.307.000	106,82	1.095
VIII.	1,6991	1,6491	44	4.390.000	110,00	1.097
IX.	1,7022	1,6480	46	4.735.000	106,81	1.099
X.	1,6995	1,6542	45.5	5.000.000	99,37	1.092

Dal confronto fra le due tabelle risulta che il *peso* di un globulo rosso delle donne anemiche (di qualunque natura sia l'anemia) è molto al di sotto del peso di un globulo rosso di donna sana. Tanto al di sotto che in nessuno dei 10 casi riportati nella tab. I, si raggiunge la media dei pesi dei globuli rossi delle donne sane della tab. II. Infatti, mentre dalla tab. II, risulta che il globulo rosso di donna sana pesa in media gr. $102,99 \cdot 10^{-12}$, raggiungendo un peso massimo di gr. $113.44 \cdot 10^{-12}$ e un minimo di gr. $93,73 \cdot 10^{-12}$, dalla tab. I risulta invece un peso medio di gr. $82,074 \cdot 10^{-12}$ (inferiore quindi di gr. $11,664 \cdot 10^{-12}$ al peso minimo della tab. II), con un massimo di gr. $100,90 \cdot 10^{-12}$ (inferiore anche esso, come già si è detto, al peso medio della tab. II) e un minimo di gr. $70,45 \cdot 10^{-12}$.

Questo peso minimo della tab. I è inferiore al minimo, al medio e al massimo della tab. II, rispettivamente di gr. $23.28 \cdot 10^{-12}$, $32,54 \cdot 10^{-12}$, $42,99 \cdot 10^{-12}$.

Analoghi confronti fra la tab. I e la II si possono fare per quanto riguarda la *densità* dei globuli. Da tali confronti risulta che, mentre nel sangue di donne sane il globulo rosso ha una densità media di 1.094, massima di 1.099, minima di 1.076, nel sangue di anemiche, invece, la densità media è di 1.078, la massima di 1.116, la minima di 1.023.

Anche queste differenze sono notevoli.

Nella mia nota precedente sul peso e la densità degli eritrociti di sangue normale ho fatto rilevare come la densità fosse soggetta a piccole variazioni e perciò le variazioni del peso degli eritrociti le quali si riscontrano nei diversi soggetti normali, uomini e donne (e anche, come ha dimostrato Meneghetti,

nelle diverse specie animali) si devano attribuire, per la massima parte, a variazioni di volume.

Nei 10 casi riportati nella tab. I si riscontrano, invece, valori molto disuguali non solo del peso, ma anche della densità. Ciò può essere in rapporto con il differente contenuto di emoglobina, ma noi non conosciamo, per quanto mi è noto, le modalità di tale rapporto, nè sappiamo se possono intervenire altri fattori.

Campbell (4), Norgaard e Gram (5) e Csáksi (6) riferiscono, per ciò che concerne il rapporto fra volume e contenuto di emologlobina degli eritrociti, esperienze dalle quali risulta che il volume degli eritrociti varia nello stesso senso del loro tasso emoglobinico. Ma per quanto io mi sappia, non sono stati ricercati i rapporti fra peso, densità e volume dei globuli rossi rispetto al loro contenuto d'emoglobina. E mi pare non infondato supporre che tali ricerche, eseguite su soggetti sani e su soggetti malati, possano dare risultati di qualche interesse, sia teorico che pratico.

Il metodo, di cui ho dato un saggio, integrato con la determinazione esatta della emoglobina (quantità assoluta), credo che potrebbe servire a tale scopo.

***

Ho già accennato nella mia precedente nota, e qui espongo più dettagliatamente, che il rapporto fra volume percentuale (valore ematocritico) e numero degli eritrociti, può essere di qualche importanza. Si può stabilire tale rapporto in due modi. Un modo consiste nel determinare il cosidetto *indice volumetrico.*

L'indice volumetrico (o quoziente volumetrico, come il Sahli propone di chiamarlo per analogia col quoziente emoglobinico) si ottiene dividendo il volume degli eritrociti per il loro numero. Volume e numero si esprimono in percentuale della norma, o con due frazioni: nella prima frazione il numeratore indica il valore ematocritico trovato per il sangue in esame, e il denominatore il valore ematocritico che si considera normale. Nella seconda frazione il numeratore indica il numero degli eritrociti per mmc. trovato nel sangue in esame, e il denominatore corrisponde all'analogo numero che si considera normale, cioè per convenzione 5.000.000 per l'uomo e 4.500.000 per la donna.

Il quoziente volumetrico è quindi, come ho accennato più sopra, analogo al quoziente emoglobinico, e, come questo, in condizioni normali corrisponde all'unità. È tanto maggiore all'unità quanto maggiore è il volume, tanto minore quanto minore è il volume.

Nel determinare il quoziente volumetrico dei X casi riportati nella tabella I, io ho preso come normale (vale a dire che ho impiegato come denominatore della 1ª frazione) il valore ematocritico 43,85, essendo questo il valore medio che risultava da X esperienze sul sangue di donne sane (Cfr. tabella II) (7). Come numero normale degli eritrociti per mmc. (vale a dire come denominatore della seconda frazione) ho tenuto il numero di 4.500.000. Risultava, è vero, dalle X esperienze della tab. I un numero medio di 4.662.375,

ma essendo tale numero determinato in base a poche esperienze, ed essendo, d'altra parte, superiore di poco al numero ordinariamente usato di 4.500.000, non ho creduto opportuno sostituirlo a quest'ultimo (8).

I risultati ottenuti sono esposti nella colonna a sinistra della tab. III (Q. vol.).

L'altro modo di determinare il rapporto fra volume e percentuale e numero dei globuli rossi, consiste nel ricercare quello che si potrebbe chiamare *indice*, o *quoziente globulimetrico* dell'ematocrito. Questo quoziente si ottiene dividendo il numero degli eritrociti contenuti in un mmc. di un determinato sangue per il valore ematocritico (volume percentuale) trovato per quello stesso sangue. È chiaro che esso rappresenta il numero dei globuli rossi che corrisponde ad ogni graduazione dell'ematocrito. È perciò evidente che quanto più piccolo è il volume medio degli eritrociti tanto più grande è il quoziente globulimetrico e viceversa.

Il quoziente globulimetrico (Q. glob.) quale risulta dalla media delle X esperienze della tab. II (donne sane) è di 106.325 (*). I quozienti trovati, invece, rispettivamente nelle X esperienze della tabella I sono elencati nella colonna a destra della tabella III.

TABELLA III.

N. d'ordine	Q. vol.	Q. glob.
I.	0,76	147.111
II.	0,84	132.400
III.	0,78	131.259
IV.	0,67	153.061
V.	0,89	115.348
VI.	0,96	106.087
VII.	0,81	125.886
VIII.	0,75	136 065
IX.	0,73	140.433
X.	0,69	146.551

***

Prima di procedere ad alcune considerazioni sulle variazioni dei su indicati quozienti, desidero fare un'osservazione preliminare. Essa riguarda il

(*) Secondo BIE e MÖLLER, il Q. glob. normale del sangue venoso di donna è 122,000, secondo GRAM e NORGAARD 114,828.

rapporto che intercede fra le due specie di quozienti, allo scopo di chiarire un'apparente contraddizione e di stabilire quale dei due quozienti sia più attendibile.

Poichè tanto il Q. vol. quanto il Q. glob. esprimono il rapporto fra volume e numero degli eritrociti, a tutta prima si sarebbe indotti a pensare che le variazioni dei due Q. fossero fra loro sempre corrispondenti. Vale a dire che, essendo il Q. vol. tanto più piccolo, e il Q. glob. tanto più grande quanto più è piccolo il volume dei globuli, si sarebbe indotti a pensare che a una diminuzione del Q. vol. facesse sempre riscontro un aumento del Q. glob. (E, analogamente, si sarebbe indotti a pensare che, a un aumento del Q. glob. facesse sempre riscontro una diminuzione del Q. glob.). Una semplice lettura della tabella III dimostra che, invece, le cose non stanno così. Infatti, mentre ad esempio nella esperienza I troviamo il Q. vol. 0,76 e il Q. glob. 147.111, nella esperienza X troviamo che il Q. vol. è notevolmente più basso, cioè 0,69, ed è più basso, cioè 146.551, anche il Q. glob.

Perchè questa mancata corrispondenza fra le variazioni dei due Q. risultasse più evidente, ho trascritto nella tabella IV gli stessi dati della tab. III, disponendoli in modo che il valore dei Q. vol. vada progressivamente diminuendo: si può constatare che i valori dei Q. glob. non corrispondono con un progressivo aumento, ma sono disposti molto irregolarmente.

TABELLA IV.

N. d'ordine	Q. volt.	Q. glob.
VI.	0,96	106.087
V.	0,89	115.348
II.	0,84	132.400
VII.	0,81	125.886
III.	0,78	131.259
I.	0,76	147.111
VIII.	0,75	136.065
IX.	0,73	140.433
X.	0,69	146.551
IV.	0,67	153.061

La ragione delle variazioni apparentemente contraddittorie dei due Q. consiste nel fatto che il Q. glob. è ottenuto dividendo due numeri intieri,

mentre il Q. vol. è ottenuto dividendo due frazioni nelle quali i numeratori (che corrispondono ai due numeri intieri da cui si ricava il Q. glob.) variano, senza che devano le variazioni essere proporzionali e rimanendo in ogni caso immutati i denominatori. Si comprende perciò come qualche volta all'aumento di un Q. corrisponda la diminuzione dell'altro, e come qualche volta invece questo rapporto inverso possa non verificarsi. Si comprende anche come il rapporto fra volume e numero degli eritrociti possa venire espresso dal Q. glob. più esattamente che non dal Q. vol., risultante il Q. glob. dal rapporto fra due numeri sperimentalmente determinati volta per volta, i quali non subiscono deformazioni per opera di altri numeri teoricamente stabiliti e invariabili.

Una prova di quest'ultima asserzione mi pare possa esser fornita dall'esperienza VI, che si riferisce ad una ammalata di anemia perniciosa progressiva: il Q. glob. è inferiore alla media, indicando un volume medio dei globuli maggiore del normale; il Q. vol. invece è solo di 0,96, anzi che esser superiore all'unità.

***

Eccettuato il caso dell'esperienza VI (che corrisponde, come si è detto, ad una malata di anemia perniciosa progressiva), in tutte le altre esperienze riportate nella tabella III il Q. vol. è inferiore all'unità e il Q. glob. è superiore a quello trovato in altre X esperienze relative a donne sane (106.325). Se ne deduce che in tutte le esperienze il volume dei globuli è diminuito in proporzione maggiore di quanto sia diminuito il loro numero. Ciò equivale a dire che in ognuna delle malate anemiche osservate il volume medio di un globulo rosso è minore del volume normale. Particolarmente interessanti mi sembrano i casi delle esperienze VIII, IX e X perchè in questi il numero dei globuli rossi per mmc. è inferiore al numero medio-normale (4.500.000) solo, rispettivamente, del 7,8, 6,4 e 5,6 %, mentre il Q. vol. è sceso sotto l'unità, rispettivamente del 25,27 e 31 %, e il Q. glob. è aumentato in confronto di quello che ho considerato come normale, rispettivamente, del 27,9, 32 e 37.8 %.

Credo interessante richiamare l'attenzione sopra la possibilità che il volume degli eritrociti possa discendere tanto al di sotto del volume normale, perchè, praticamente, di questa possibilità non si usa tener conto. Negli esami emotologici a scopo clinico ci si limita a calcolare il numero degli eritrociti per mmc., e per quanto riguarda le variazioni di volume ci si limita a riconoscere se esista o no anisocitosi. Nel caso si creda di riconoscere un grado di anisocitosi superiore alla norma (anche in condizioni normali il diametro degli eritrociti può oscillare fra 6 e 9 micron), si fa dell'anisocitosi un apprezzamento grossolano, e del tutto soggettivo, designandola con espressioni vaghe come le seguenti: anisocitosi poco notevole, anisocitosi marcata, e così via. Inoltre, un simile riconoscimento dell'anisocitosi significa solo constatare che fra i diametri delle diverse emazie vi sono differenze rilevanti; se *tutte* le emazie, o, per lo meno, una grandissima parte, fossero di diametro leg-

germente superiore o inferiore a quello che siamo abituati a valutare come normale (circa 7 micron), la differenza, suppongo, non verrebbe rilevata. Aggiungo che, quando si esamina un preparato di sangue che presenta una spiccata anisocitosi noi non possiamo giudicare, in base a tale constatazione, se predominino i microciti o i macrociti, cioè se il volume medio di un globulo rosso di quel sangue sia maggiore o minore del volume normale.

Le variazioni del volume degli eritrociti in diverse condizioni patologiche, sono state ricercate da alcuni AA., fra i quali ricordo J. A. Capps (9), il quale, se non erro, ha proposto per il primo la determinazione del quoziente volumetrico. Ma, con ogni probabilità, le sue ricerche devono essere ripetute con la tecnica più perfezionata di cui oggi possiamo servirci ed integrate con altre ricerche parallele.

Le esperienze che io ho eseguite erano dirette solo ad uno scopo generale, e sono troppo poche perchè sia possibile trarre da esse alcuna conclusione. Non mi permetto quindi di escogitare alcune ipotesi sulle variazioni di peso e di densità riscontrate nei globuli rossi di donne anemiche: mi limito a richiamare l'attenzione sull'importanza che forse potrebbero assumere ricerche in tale senso. Invece mi pare di poter fin d'ora dichiararmi convinto che introducendo nella pratica clinica la ricerca sistematica del volume degli eritrociti, se ne possano ricavare utili nozioni. Dice il Sahli (l. c.) che « gli esami con l'ematocrito sono stati discreditati anche perchè nella determinazione del volume dei globuli sanguigni erroneamente si voleva vedere un sostituto del conteggio dei globuli rossi, cosa che, naturalmente, a causa della grandezza molto disuguale dei corpuscoli sanguigni patologici, non rispondeva a realtà ». A me pare invece che, precisamente a causa della grandezza molto disuguale dei corpuscoli sanguigni patologici, la misurazione del volume dei globuli possa dare, sotto certi aspetti, risultati più attendibili che non il loro conteggio. Mi sembra non arbitrario supporre che il concetto corrente di ipocromia o ipercromia dell'eritrocito, in diversi stati morbosi, debba essere soggetto a revisione.

Non intendo qui discutere l'opinione, che mi pare molto giusta, di Bürker il quale critica il modo usuale di determinare la quantità di emoglobina (quantità relativa a un denominatore fisso teoricamente stabilito) e sostiene la necessità di determinare la quantità di emoglobina assoluta (10). Intendo solo dichiarare che, anche volendo ammettere sufficientemente esatto il metodo usuale di determinare la quantità di emoglobina contenuta nell'unità di volume di un determinato sangue, ritengo che sia molto più giusto dividere il valore dell'emoglobina per il volume degli eritrociti, piuttosto che dividerlo per il loro numero, come si fa usualmente. A sostegno di quest'affermazione, cito quei casi che, se devo stare alla mia esperienza, sono tutt'altro che rari, nei quali il reperto ematologico (come viene nella pratica usuale stabilito) di clorosi non corrisponde al reperto clinico. In pratica, la diagnosi ematologica di clorosi si basa principalmente sulla constatazione che il contenuto di emoglobina è diminuito in misura notevolmente maggiore di quanto non sia diminuito il numero dei globuli. Da ciò si deduce

che, in media, un globulo rosso contiene meno emoglobina di un globulo normale. Ora, mi sembra evidente che, qualora si potesse constatare che i globuli quantunque poco diminuiti di numero sono molto diminuiti di volume e si riferisce il contenuto di emoglobina non al numero ma al volume dei globuli, il giudizio di oligocromemia verrebbe grandemente modificato.

In questo senso parlano le esperienze di Reich (11), il quale ha trovato che nelle anemie tubercolari è molto frequente la piccolezza degli eritrociti. Ciò si accorda con i risultati di alcune esperienze mie (esperienze VIII, IX, X, tabella I) e di Csáksi (l. cit.) il quale ha trovato che le così dette anemie secondarie presentano non tanto una ipocromia quanto una microcitosi, facendo eccezione i casi di carcinomatosi in cui gli eritrociti, pur conservando un volume uguale al solito, sarebbero ipocromici.

Questa corrispondenza fra variazioni di volume e variazioni di contenuto emoglobinico degli eritrociti è stata trovata da Reich e Csàksi anche nella anemia perniciosa progressiva, a proposito della quale i sopracitati autori sostengono che il Q. emoglobinico più alto è dovuto non al fatto che gli eritrociti contengono una quantità di emoglobina maggiore della normale, ma al fatto che gli eritrociti hanno, in media, un volume maggiore dell'ordinario. L'anemia perniciosa progressiva si dovrebbe quindi considerare non come una forma di anemia ipercromica, ma come una forma di anemia macrocitaria. Anche Bürker ha trovato che nei diversi animali le dimensioni degli eritrociti (diametro) variano parallelamente alla quantità di emoglobina che contengono (vedi più avanti tab. V).

Sempre in rapporto allo stesso argomento, cioè all'importanza clinica che potrebbe verosimilmente assumere la determinazione del volume percentuale dei globuli, mi sia permesso accennare a certi casi di anemia clinicamente certa nei quali tuttavia l'esame ematologico non rivela alcuna alterazione del sangue. Per potere spiegare tali forme di anemia si è avanzata l'ipotesi ch'essa sia determinata da una diminuzione della massa totale del sangue. Io ripeterò col Krehl (12) che non vi sono argomenti i quali parlino contro tale possibilità. Ma si deve riconoscere che ad ammettere tale ipotesi si è indotti non tanto da fatti positivi, quanto da mancanza di altre ipotesi più plausibili. Ora, fra le ipotesi plausibili non è stata avanzata, per quanto sò, quella che si tratti di una speciale alterazione dell'ematopoiesi per cui gli eritrociti siano più piccoli che di norma. Ricerche sistematiche in tale senso, con l'ematocrito, potrebbero dimostrare se è rispondente o no al vero.

***

Chiudo questa mia nota esprimendo la convinzione che l'uso dell'ematocrito possa, con ogni verosimiglianza, essere utile nello studio di condizioni morbose non solo direttamente riferentisi all'ematologia, ma anche di condizioni fisio-patologiche che hanno sulla composizione del sangue un'influenza meno diretta, o, per lo meno, meno direttamente riconosciuta.

Mi basti accennare, a titolo d'esempio, alle complesse questioni degli edemi e della velocità di sedimentazione dei globuli rossi.

Per quanto riguarda gli edemi, mi limito a ricordare i recenti studi, secondo i quali l'edema sarebbe del sangue (idrope delle emazie) prima ancora che dei tessuti.

Per quanto riguarda la velocità di sedimentazione dei globuli, rossi, riporterò, molto brevemente, alcune considerazioni di Bürker. Egli (13), riprendendo alcuni studi di Abderhalden e analizzando la nota formula di Stokes sulla velocità di sedimentazione dei corpuscoli sferici, pensa che, pure essendo detta velocità regolata da altri fattori, essa non possa essere indipendente dal peso e dal volume dei globuli stessi. Riporto qui (tabella V) alcuni dati, tolti dal suo lavoro, i quali dimostrano che la velocità di sedimentazione dei globuli rossi in diverse specie animali varia parallelamente al variare del diametro dei globuli stessi e della quantità di emoglobina che contengono.

TABELLA V.

Specie degli animali	Contenuto di Hb di un eritr. in gr. 10-12	Diametro in micron	Velocità di sed. in 1 ora (espressa in millimetri)
Rana	322	15,4-21,1	22,5
Colombo	54	6,8-13,7	7,2
Uomo	30	7.7	6.0
Cane	25	7,0	5,3
Coniglio	21	6,4	3,9
Porco	19	6,2	3,7
Cavallo	19	5,7	3,7
Bue	18	5,8	3,5
Pecora	7	4	2,5

Lo stesso Bürker riporta alcune esperienze eseguite nel suo Istituto da Frl. Thaer, il quale ha trovato che in un caso di clorosi (Hb = gr. $18,12^{-10-12}$) la velocità di sedimentazione era di mm. 4,2 per ora; in un caso di anemia perniciosa progressiva (Hb = gr. $38,10^{-10-12}$) era di mm. 7,8.

Anche Bönniger e Hermann (14) rilevano che negli studi fatti fino ad ora sulla v. di s. dei globuli rossi non si è tenuto conto del loro volume, quantunque sia già nozione vecchia che nelle gravi anemie la v. di s. è aumentata. Appunto nelle gravi anemie il volume dei globuli è, generalmente, minore del normale; fino a un certo punto, quanto minore è il volume, tanto maggiore è la v. di s. I sopra citati AA. ritengono che uno studio fruttuoso

di questo interessante argomento non possa essere condotto senza prendere in considerazione il volume dei globuli.

È un fatto che intorno alla v. di s. si sono escogitate numerose teorie, ricercando la spiegazione in fenomeni chimici, fisici, fisico-chimici, elettrici, colloidali, senza raggiungere una spiegazione sufficiente e senza che il metodo potesse divenire suscettibile di applicazioni cliniche. Lo studio è stato principalmente rivolto alla costituzione chimica del plasma e a fenomeni colloidali.

Il volume dei globuli è stato considerato, per varie ragioni, come un fattore incapace di influenzare il fenomeno.

Ora, io ritengo che misurando non semplicemente come ha fatto il Bürker il diametro e il contenuto di Hb. dei globuli, ma il volume, il peso e la densità, il problema possa venire più fruttuosamente indagato.

Finalmente, esprimo il parere che si possano ulteriormente ridurre i margini di errore delle determinazioni ematocritiche, sembrandomi che non sia difficile costruire tubetti per ematocrito migliori di quelli che ora usiamo, tubetti, cioè, più esattamente calibrati e, pure rimanendo capillari, più lunghi, in modo che le graduazioni siano più spaziate e suddivise in maggior numero di frazioni.

Vicenza, gennaio 1924.

BIBLIOGRAFIA E NOTE.

(1) Adler A. *Eine Klinische Methode der Blutkörperchenvolumbestimmung.* Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 88, H. 1 e 2.

(2) Pezzotti L. *Peso e densità dei globuli rossi del sangue venoso normale della donna.* Giornale di Clinica Medica, fasc. II, 1924.

(3) Meneghetti E. *Densità e peso dei globuli rossi. Primo metodo sperimentale per la determinazione di questi dati.* Atti e Memorie della R. Accademia di Scienze, Lettere e Arti in Padova, anno 1922, vol. XXXVIII (con bibliografia).

(4) Campell. *Du volume relatif des globules rouges et du plasma et des leurs rapports avec le taux d'hémoglobine et le taux des hématies.* British Journal of exp. Pathology, Oct. 1922, cit. da Archives des Maladies du Coeur, du sang et des vaisseaux, fasc. 7, 1923.

(5) Norgaard e Gram. *Rapport entre l'hémoglobine et les globules rouges* Ugeskrift for Loeger, 7 dicembre 1922. Cit. da v. A. precedente.

(6) Csáksi L. *Die Volummessungen der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheiten.* Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 93, H. 4-6.

(7) Bie e Möller (V. Bie e P. Möller. *Constitution du sang humain normal.* Archives des Maladies du Coeur, du sang et des vaisseaux, fasc. 3, 1922) in base a ricerche recenti sulla composizione del sangue normale, dànno come valore ematocritico normale per la donna 38.7; Adler (*l. c.*) ha trovato il 41-46 % nel sangue capillare e cifre un po' più alte nel sangue venoso; Norgaard e Gram (*l. c.*), Campbell (*l. c.*), e altri dànno valori un po' differenti ma che si aggirano sempre sul 40. Io ho preferito attenermi al numero trovato con le mie ricerche, tenendo conto anche del fatto che i detti AA. hanno condotto le loro ricerche in paesi diversi, alcuni dei quali a latitudine molto maggiore della nostra, e supponendo che tale diversità possa avere qualche influenza sulla morfologia dei globuli rossi.

(8) Bie e Möller (*l. c.*) e Gram e Norgaard (*l. c.*) dànno come numero medio degli eritrociti per mmc. di sangue di donna normale (venoso) rispettivamente 4,739,000 e 4,654,000.

(9) CAPPS J. A. Journal of med. research., vol. X, 3. Boston 1903, cit. da SAHLI. Manuale dei Met. d'es. clinici.
(10) BÜRKER K. *Ueber die Notwendigkeit exakter absoluter Hämoglobinbestimmungen und Erythrozytenzählungen*. Münchener Med. Woch., n. 19.
(11) REICH ER. *Blutkörperchenvolumbestimmung*. Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 90, H. 5-6. Cit. da Deutsche kl. Woch., n. 21, 1921.
(12) KREHL L. *Fisiologia patologica*. Trad. It., Vallardi, 1923, pag. 345.
(13) BÜRKER K. *Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten als diagnostisches Hilfsmittel*. Münchener Med. Woch., n. 16, 1922.
(14) BÖNNIGER M. e HERMANN W. *Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit und-volumen*. Klin. Woch., n. 16, 1922.

IV.

REGIA CLINICA MEDICA DI CATANIA
diretta dal prof. FELETTI

La velocità di sedimentazione degli eritrociti del sangue umano.
Rivista sintetica e contributo

del dott. GIOVANNI SCUDERI, interno.

Il particolare fenomeno di ordine fisico-chimico del sangue in vitro indicato col nome di « Velocità di sedimentazione » o, impropriamente, di « Reazione di Sedimentazione », conosciuto dai nostri antichi, fu studiato con metodi che oggi si sono presentati come originali alla fine del '700 da Hunter (82), il quale mescolava plasma di individui sani con globuli di ammalati e viceversa.

Nel secolo passato si occuparono della sedim. diversi AA. (83, 84, 85, 86, 87, 88), alcuni dei quali (87) arrivarono a conclusioni, riconfermate da moderni ricercatori.

Fahraeus in questi ultimi anni (1918) ha rimesso in onore lo studio della sedimentazione: egli fece le sue prime prove col sangue di donna gravida e credette di aver trovato un nuovo metodo semplice e facile per la diagnosi di gravidanza.

METODI DI RICERCA E NORME DI TECNICA (10).

Col metodo di Plaut la V. S. si effettua in tubetti di vetro di un cm. di diametro e della capacità di 10 cc. Il sangue estratto generalmente con la puntura venosa si rimescola nella quantità di 7.5 cc. con 2.5 cc. di una soluzione di citrato di sodio all'1.10 % più 0.70 % di cloruro di sodio. La lettura si fa dopo un'ora e susseguentemente dopo 6 ore e dopo 24 ore, misurando la distanza in mm. che separa la colonna rossa dal livello superiore del plasma. Nelle persone « normali » si sono trovate con questo metodo le seguenti medie: dopo 1 ora = 0.64 mm.; dopo 6 ore = 2.77 mm.; dopo 24 ore = 3 a 5.5 mm. Nelle donne si ha in generale una maggiore V. S.

METODO DI LINZENMEIER.

Il metodo di L. però è più comunemente usato (4) specialmente per la poca quantità di sangue necessario per la ricerca. Si usano tubetti di 5 mm. di diametro perfettamente calibrati con un segno superiore che indica nel tubetto la capacità di un cc. e altri inferiori a 6.12, 18, 24 mm. dal segno superiore. A 0.8 cc. di sangue, estratto per puntura venosa, si aggiunge 0.2 cc. di soluzione di citrato di sodio al 5 %. Quando la colonna rossa arriva a 18 mm. dal segno superiore, la sed. si considera come avvenuta. Alcuni (7) seguono il metodo di considerare avvenuta la S. quando la colonna rossa cessa definitivamente il suo spostamento in basso e quindi al di sotto dei 18 mm., ma poichè ciò altera la chiarezza dei risultati e poichè si tratta di ricerche comparative, io ho seguito il metodo di lettura sopra riportato, d'accordo in ciò con quasi tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento.

Negli individui normali si hanno grandi oscillazioni della V. S. Aresu sostiene (5) che debba considerarsi come normale il tempo di S. che oscilli fra 6-7 ore nell'uomo e fra 4-5 1/2 ore nella donna. In due individui normali da me studiati al riguardo ho ottenuto cifre che molto vi si avvicinano. Puxeddu considera come normale il tempo di S. che va da 7 a 12 ore (6). Löhr dallo studio di 120 persone sane, col metodo di L. ottenne per gli uomini sani normali delle medie, che oscillano fra 1200 e 1400 minuti; per le donne sane da 850 a 1000 minuti.

Però questo A. fa la lettura della prova quando il sangue è completamente sedimentato.

Westergren (10) il quale personalmente esegue anche la ricerca in tubetti di 2.5 mm. di diametro e lunghi 30 cm. e graduati in 200 mm., ha adoperato i due metodi paragonandone fra loro i risultati.

Alla modalità di alcuni AA. (11) di aspirare il sangue con una siringa che contenga la quantità di citrato di sodio necessaria a rendere incoagulabile il sangue, io credo consigliabile sostituire invece quella di aspirare il sangue per puntura venosa con siringa lavata con citrato di sodio per poter ottenere la esatta titolazione del citrato di sodio da mescolare al sangue.

Il primo metodo infatti non mette completamente al sicuro da errate interpretazioni; giacchè quantità in più o in meno di soluzione al 5 % (o una più forte concentrazione della soluzione stessa) bastano ad alterare i risultati anche in maniera considerevole.

Altre cause di errore possono nascere per le diverse capacità delle provette da saggio, e per il diverso grado di temperatura ambiente.

È consigliabile che le provettine in cui si esegue la prova siano passate alla fiamma per scaricarle da eventuale carica elettrostatica da strofinamento.

V. S. in vari stati fisiologici. — La prova si esegue in individui digiuni, giacchè secondo alcune esperienze pare che i pasti influiscano sulla reazione. Ciò però non è da tutti accettato (12, 13, 14). Personalmente ho potuto vedere in individui sani che le differenze della V. S. prima e dopo il pasto sono minime.

Con tali risultati sono concordanti le ricerche istituite nella crisi emoclasica da Erika v. Schröder e Wichmann (v. avanti).

Nelle varie ore del giorno le variazioni della V. S. non sono sicuramente apprezzabili (12, 13). Per questa determinazione è anche a mio avviso da tener presente che il sangue della stessa persona può dare per il salasso differenze sensibili della V. S. (24).

Sedimentazione nel lattante. — Nel lattante fin sopra un mese i globuli rossi mostrano normalmente una aumentata V. S. (17). Nei lattanti sotto un mese la V. S. è fortemente prolungata (18). Nel neonato infatti non si osserva nel sangue citratato il caratteristico fenomeno dell'impilamento degli eritrociti che da alcuni è ritenuto decisivo per la determinazione della accelerata sedimentazione (11).

Sedimentazione nel vecchio. — Pare sulla base di poche osservazioni che la V. S. sia aumentata. Su 4 soggetti vecchi ho avuto col metodo di Linzenmeier tempi di sed. che oscillano da un minimo di 21 minuti a un massimo di 65 m'. Parrebbe quindi che la V. S. nei vecchi sia accelerata.

Sedimentazione nella donna. — Le donne presentano una V. S. accelerata più degli uomini. In uno studio recentissimo di M. Bönninger e di W. Hermann (19) è preso in considerazione il volume dei globuli rossi in rapporto alla V. S. Secondo questi AA. il piccolo volume dei globuli rossi coincide con una sedimentazione più accelerata: tale fatto spiegherebbe la maggiore V. S. nelle donne. Ciò non è però da prendere in senso assoluto: poichè non si spiegherebbe perchè nella menopausa tale acceleramento non si osserva più avendosi una V. S. simile a quella degli uomini.

Il periodo mestruale accelera ancora di più la V. S. Sarebbe interessante stabilire se la differenza della V. S. fra l'uomo e la donna si stabilisca durante la pubertà (Margottini).

La gravidanza accelera la sedimentazione. Fahraeus per il primo comunicò tale reperto, da cui nacquero in seguito tutti i moderni lavori di controllo e di interpretazione (2). Nei primi due mesi spessissimo manca la accelerata V. S.; dal quarto mese in poi la S. quasi regolarmente si accelera (4, 22, 13). Nel puerperio, nel secondo, terzo giorno, si hanno valori molto più alti della V. S. che non durante la gravidanza. Questi valori vanno decrescendo a poco a poco (11).

V. S. in varie malattie - Sifilide. — La V. S. si comporta diversamente secondo gli stadi della malattia (23, 24, 74). Negli individui con sifiloma primario e con R. W. ancora negativa la V. S. è normale.

Nel periodo florido secondario è fortemente accelerata; così pure nel periodo terziario (25, 23, 26). Nelle forme di metasifilide Plaut e Runge hanno visto un simile aumento (27, 28).

Popper e Wagner (23) sostengono che siano le condizioni generali che determinano il fenomeno.

Torna utile ricordare però a questo proposito che nelle estreme cachessie si ha una S. patologicamente molto protratta. Nella lues congenita si ha pure una maggiore V. S. (29); però deve tenersi presente la fisiologica accelerata S.

nei primi mesi di vita e che le differenze della V. S. fra stato normale e patologico nel bambino sono meno accentuate che nell'adulto (31).

Nella tubercolosi la S. è stata adoperata per la diagnosi e la prognosi della tubercolosi polmonare (32, 33, 34, 35, 36, 37).

Quasi sempre la S. è in rapporto con le forme anatomiche del polmone: nei processi essudativi e cavernosi si ha aumentata V. S. e nelle forme acute in genere.

Nella tbc. polmonare acuta incipiente si può però avere una normale V. S. (81). Nelle forme croniche si ha una relativamente diminuita velocità, che però non arriva mai al normale; anzi una velocità normale esclude secondo Sterling la diagnosi di tbc. (38); come d'altra parte, una aumentata velocità non ne permette la diagnosi.

In tutti i casi di tbc. da me studiati ho ottenuto sempre una accelerata V. S. e in alcuni ho visto che miglioramento del processo tbc. e S. relativamente protratta sono in rapporto diretto.

Nelle forme infettive acute. — In tutti gli stati infiammatori febbrili si ha una accelerata S. La temperatura del corpo non sembra influisca sulla V. S. secondo Sterling; secondo Burdach invece il fenomeno febbre avrebbe una grande importanza nel determinismo della accelerata S., almeno nei bambini (39). In tre casi di febbre di Malta ho notato una accelerata V. S.

Nelle affezioni renali si sostiene che vi sia una accelerata V. S. Nel carcinoma si ha pure aumento della V. S.

Nella malaria di cui io mi sono più particolarmente occupato, si ha acceleramento della V. S. In 12 casi da me studiati ho ottenuto delle sedimentazioni che vanno da un minimo di 5 minuti a un massimo, e in un solo caso, di un'ora e 25 minuti: tempi di sedimentazione che in generale sono di gran lunga inferiori a quelli ottenuti da Aresu che per il primo si è occupato dell'argomento (5). La presenza in circolo di parassiti malarici non ha notevole influenza sulla V. S.; in casi di malaria da plasmodium falciparum si ha una più spiccata V. S. così pure nei casi in cui è lesa la ghiandola epatica. Ho visto che non c'è parallellismo costante fra V. S. e quantità di Hb. e numero dei globuli rossi nella malaria: concetto che in tesi generale è accettato anche per altre malattie. Nei ragazzi malarici la V. S. è meno spiccata che negli individui adulti, quando però non siano presenti condizioni di particolare gravità della malattia.

Per vedere quale è la parte che giuocano i globuli rossi nella V. S. ho seguìto la S. in un mezzo di soluzione fisiologica di cloruro di sodio sostituita artificialmente al plasma. Nei malarici pur avendosi un tempo molto lungo relativamente alla S. in mezzo normale si ha sempre una accelerata V. S. rispetto alla S. dei globuli rossi di individui normali ugualmente trattati.

Questo, comunicato da Aresu nel suo lavoro e considerato come un fatto caratteristico dei corpuscoli rossi dei malarici, si ha pure in individui non malarici con accelerata V. S.

Per la spiegazione della maggiore V. S. nella malaria Aresu propende a credere, pur ammettendo una eventuale del resto ancora poco studiata altera-

zione del plasma, che il fenomeno debba mettersi in relazione con l'alterazione dei globuli rossi colpiti da un'azione tossica che esplichebbe il parassita.

Io credo invece che una gran parte giuochino nel determinare la accelerata V. S. nella malaria le scorie del sangue che si comporterebbero come corpi estranei in circolo capaci di rompere l'equilibrio umorale.

Nelle anemie gravi e nella clorosi la S. è accelerata. Da ciò risulta che almeno per queste forme la quantità del plasma e il peso specifico dei globuli rossi non influiscano sulla V. S. Infatti mentre da alcuni si accetta l'opinione del p. sp. degli eritrociti (73) in rapporto alla S., da altri non si crede possibile sostenerla (69).

V. S. in istati disendocrini. — Non esistono ricerche sistematiche. Nel Basedow non si hanno modificazioni della V. S.

Una osservazione fatta in una donna addisoniana e favoritami dal dott. E. Sanfilippo ha dato una V. S. di ore 3 e 45 m'; che molto non si discosta da una velocità normale.

E. D'Abundo (9) ha saggiato il comportamento della reazione dopo la somministrazione di prodotti opoterapici dimostrando che in casi particolari possono determinarsi delle variazioni nella V. S.

Questo genere di ricerche meriterebbe di essere continuato

V. S. in chirurgia. — È stata pure studiata la V. S. come mezzo diagnostico in chirurgia (7).

In tutte le infiammazioni acute, nelle infezioni delle ferite si ha accelerata V. S.; nelle ferite operative sterili e nelle fratture ossee comincia l'acceleramento dopo 12, 24 ore, raggiunge il suo massimo al terzo giorno (42) e ritorna alla norma con la guarigione della ferita.

Nei tumori benigni non si hanno variazioni.

Nei tumori maligni con o senza metastasi, si ha una V. S. tanto più accelerata quanto più progredisce la invasione del tumore. In questi casi la reazione potrebbe servire per una eventuale diagnosi differenziale.

S. in ginecologia. — In ginecologia si sono ottenuti risultati che concordano con le ricerche istituite in chirurgia generale (46, 70 e 71). Nelle infiammazioni acute degli annessi si ha infatti una V. S. accelerata, che a mano a mano si fa sempre più lenta con il cronicizzarsi del processo morboso. A questo proposito Linzenmeier crede che la V. S. possa servire almeno empiricamente a dimostrare l'opportunità o meno dell'intervento chirurgico in rapporto alla asetticità del terreno. Si è applicata pure per la diagnosi differenziale fra gravidanza e tumori benigni dell'utero, e fra annessite e appendicite (42).

Negli attacchi di appendicite acuta si ha V. S. normale non oltre però la trentesima ora; nell'annessite invece la S. è accelerata prima della trentesima ora, non appena comparsi i fatti clinici.

Ciò è forse dovuto al fatto che generalmente una annessite è sostenuta da una pregressa endometrite che già da tempo di per sè sola ha determinato una accelerata V. S., mentre l'inizio del processo anatomo-patologico coincide con l'inizio dei sintomi nell'appendicite, cosicchè la V. S. si stabilirà in seguito, e in ogni caso non prima della trentesima ora.

S. nelle malattie nervose e mentali. — Plaut e Runge (27, 28) hanno isti-

tuito delle ricerche nelle malattie nervose e mentali arrivando a risultati che si potevano prevedere.

Questi AA. comunicano infatti che nella sifilide, nei processi di arterio-sclerosi e in certi casi di paralisi c'è accelerata V. S. tanto più che a proposito della demenza precoce, i due AA., forse perchè adoperano singolarmente metodi differenti di ricerca (Runge) (e allora perchè i risultati concordi per le altre malattie?), pervengono a risultati diametralmente opposti. D'Abundo, nella demenza precoce ha ottenuto maggiore V. S.

In complesso lo studio della V. S. nelle malattie nervose e mentali potrebbe essere utile per determinare la eziologia di alcune forme morbose: p. es. della paralisi progressiva in cui è in giuoco sicuramente la sifilide e nell'idiotismo che si vuol considerare da alcuni AA. come una malattia che ha per substrato la sifilide ereditaria. Per le forme metaluetiche, v. pagg. precedenti.

Prolungamento della V. S. in varie forme patologiche. — Nelle estreme cachessie le cifre del tempo di S. sono molto prolungate.

Nella amenorrea sono state spesso trovate cifre alte del tempo di sedimentazione (4).

Abderhalden nell'ittero trovò un aumento del tempo di sedimentazione (50).

I risultati di Abderhalden coincidono con esperienze fatte in vitro mescolando bile a sangue normale (6). Ammalati di insufficienza cardiaca e con cianosi presentano una spiccata lunga S. (14). Forse la eritrocitosi periferica e il sovraccarico di acido carbonico nel sangue possono spiegare quest'ultimo fatto (10) (v. avanti S. e asfissia).

V. S. nelle forme artificiali. — La introduzione per via parenterale di sostanze irritanti, quali il latte, il caseosan, il siero normale di cavallo, preparati albuminoidei vari, autosieri, metalli colloidali determina una aumentata V. S. (51). È notevole il fatto che nei bambini la S. non si altera dopo la introduzione per via parenterale di siero normale di cavallo (31) (V. S. e anafilassi); questo forse è da mettersi in rapporto a differenze umorali fra l'adulto e il bambino.

La accelerata V. S. si inizia dopo 1-2 ore e si protrae perfino 8 giorni.

L'azione *prolungata* dei raggi X, l'azione protratta del Radium determina un acceleramento forse in rapporto alla distruzione cellulare che determinano, e alla penetrazione in circolo di questi prodotti di distruzione. La iniezione di tubercolina determina una accelerata S. insieme alla comparsa di fenomeni clinici (53).

La S. del sangue di animale reso asfittico con stenosi tracheale è secondo Puxeddu enormemente ritardata (54).

Mentre nel cane normale si ha col metodo di Linzenmeier una V. S. di 12-15 ore, il sangue asfittico dello stesso animale prelevato dalla giugulare sedimenta in 40-60 ore. Risultati fra loro uguali per la V. S. ha ottenuto l'A. mescolando globuli asfittici a plasma normale e viceversa; cosichè l'A. conclude che la ritardata V. S. sia in rapporto ad alterazioni, sia del plasma, sia dei globuli rossi.

Pare però che secondo esperienze di V. Marino (21) la sedimentazione del sangue di animale prelevato dalla carotide, reso incoagulabile con citrato di

sodio 5 % in soluzione di Ringer, non presenti prima e dopo l'asfissia notevoli differenze.

Sebbene Puxeddu in una ulteriore comunicazione (67) dimostri che solo il sangue venoso estratto dalla giugulare subisce un notevole ritardo nella sedimentazione dopo l'asfissia, Marino viene alla conclusione (89) che nessuna influenza esercita l'asfissia sulla sedimentazione del sangue sia arterioso, sia venoso.

A favore di questa conclusionale starebbe il fatto che la viscosità del plasma che è in rapporto alla V. S. (20) è uguale prima e dopo l'asfissia (Pellegrini).

V. S. nei fenomeni immunitari (55). — Ho istituito delle ricerche sui conigli in rapporto a iniezioni endoperitoneali di globuli rossi di bue. Ho constatato che un'accelerata S. è in rapporto diretto al titolo dell'ambocettore emolitico del siero dell'animale trattato.

La V. S. nella anafilassi (31). — La V. S. nelle forme anafilattiche da siero normale di cavallo è stata studiata in bambini nella clinica di Czerny da Gaspari, Eliasberg e Fregel. Una primitiva iniezione di 50 cc. di siero in linea generale non determina cambiamento della V. S. contrariamente a quanto avviene nell'adulto. Si hanno solo piccole oscillazioni della curva di S. fino al decimo, undecimo giorno, in cui compare il caratteristico esantema.

La reazione generale dell'organismo infantile alla iniezione del siero è stata saggiata col metodo della intradermoreazione: e si è visto che la comparsa dell'esantema (dopo 11-12 giorni) coincide con una diminuita V. S. (fino a 320 m'. col metodo di Linzenmeier), che poi « per lisi » si accelera fino al normale, e con scomparsa della reazione cutanea; e che le oscillazioni della curva della reazione locale si comportano inversamente alle oscillazioni della curva di S.

Gli AA. ritengono sia necessario siano istituite ricerche nell'adulto, e che dato il diverso comportamento del bambino alla iniezione di siero, la V. S. possa essere applicata allo studio delle differenze che esistono fra adulto e bambino nell'equilibrio colloidale.

V. S. nella crisi emoclasica (n. 16). — V. Schröder e Wichmann han visto che l'uso di 300 cc. di latte non ha assolutamente influito sulla V. S. in individui normali e in alcuni stati patologici, ma che in casi di ittero da salvarsan (1 caso), di ittero catarrale (1 caso), di carcinoma dello stomaco con metastasi al fegato, di carcinoma della cistifellea, l'assunzione di 300 cc. di latte determina di per sè stessa un acceleramento della V. S.

V. S. in medicina legale. — Il sospetto di simulazione o di aggravamento di malattie può essere fondato se si trova un anormale V. S. nell'individuo in esame.

Essenza del fenomeno di V. S. e varie teorie per spiegarlo. — Fahraeus nella sua prima comunicazione (2) basandosi sulla dottrina di Höber che fin dal 1904 ha dimostrato che i globuli rossi hanno carica elettrica negativa (44, 45), crede che dal V. S. normale (la normale maniera di stabilità dei corpuscoli rossi) dipende da una ripulsa elettrica che si ha fra i corpuscoli rossi carichi di elettricità dello stesso segno. La presenza di cariche elettriche nel

plasma di segno contrario determina nei globuli rossi una diminuzione della loro reciproca ripulsione e quindi una agglutinazione maggiore e una sedimentazione più celere. Nel 1920 Höber dimostra ancora (47) che nel plasma che sedimenta velocemente è contenuta una sostanza elettro-positiva.

Linzenmeier (4, 56) spiega la alterata V. S. che si ottiene aggiungendo al sangue citratato diverse sostanze accettando la teoria della carica elettrica: così p. es. l'aggiunta di fibrinogeno, istone, protamina, il riscaldamento a 56°, l'aggiunta di gelatina, di gomma arabica determinano accelerata V. S. per diminuzione della carica negativa dei corpuscoli rossi. Con la dottrina di Höber alcuni AA. spiegano l'azione dei raggi X accelerante. Altre esperienze in vitro spiegano l'accelerata V. S. in rapporto all'aggiunta di fibrinogeno al sangue citratato. Secondo Starlinger (57, 58) l'aggiunta di fibrinogeno determina per adsorbimento una diminuzione dei polipeptidi alla superficie dei globuli rossi la quale a sua volta favorendone l'agglutinazione determina un acceleramento della V. S.

Infatti dice l'A. se si stabilisce nel mezzo ambiente una maggiore formazione di polipeptidi con l'aggiunta di sostanze le quali scindono l'albumina per via di idrolisi (cloruro di sodio, di calcio, una più forte concentrazione di citrato di sodio) i corpuscoli rossi, che vengono così ad avere alla loro superficie un aumento dei polipeptidi, non si agglutinano e quindi la V. S. viene ritardata.

I polipeptidi alla superficie dei globuli rossi determinerebbero un aumento della loro carica elettrica e quindi una maggiore stabilità di sospensione. Questa teoria che segue la dottrina dell'agglutinazione di Hertzfeld-Klinger (49) spiega la protratta V. S. in presenza di cloruro di sodio e in presenza di più forti concentrazioni (più del 5 %) di citrato sodico. La teoria della carica elettrica non è più sostenuta nemmeno da Fähraevs (20) e si è visto che è anche falso il supposto rapporto fra agglutinazione e sedimentazione. Oggi invece si è dimostrato che esiste un rapporto costante fra impilamento dei globuli rossi e S. e che è da distinguersi nettamente il fenomeno della agglutinazione da quello dell'impilamento. Fahraevs nel 1921 non parla di agglutinazione ma di impilamento.

Le ricerche del Linzenmeier (56) e dello Starlinger (57) sono state riprese da un autore italiano, il Mino, il quale ha dimostrato che, contrariamente all'opinione dei due AA. tedeschi che spiegano la V. S. in rapporto alle alterazioni della carica elettrica favorente e no l'agglutinazione, l'accelerata o ritardata V. S. in questi casi è da attribuirsi a un facilitato od ostacolato impilamento dei globuli rossi (60). Il Vorschütz d'altra parte (62) volendo applicare allo studio dei gruppi sanguigni la V. S. viene nella conclusione che la V. S. è in rapporto diretto con la presenza di isoagglutinine nel sangue e che si accompagni con questa in modo da potervisi sostituire ai fini di una ricerca macroscopica. Questa conclusione non può però essere accettata, perchè ripetendo le esperienze il Mino (61) ha potuto osservare che non esiste rapporto costante fra isoagglutinine e S. e che i risultati ammessi come veri dal Vorschütz debbono essere spiegati col fatto che questo A. non tenne presente la eventualità del fenomeno dell'impilamento.

A proposito delle condizioni che favoriscono od ostacolano l'impilamento e ammettendo come vera la ipotesi che facilitato impilamento significhi accelerata S. c'è da notare una contraddizione fra le ricerche del Gaifami (11) che stabilirebbero l'*optimum* di temperatura per la V. S. fra 35-40 gradi e le osservazioni del Lattes (68) che stabiliscono che il potere impilante del siero scompare piuttosto rapidamente a 37° più lentamente a temperatura ambiente. Il Fahraeus sostiene pure (20) che le temperature corrispondenti a quelle estreme del corpo (30°-42°.5) diminuiscono nel plasma il potere impilante.

Da alcuni si ammette per la spiegazione del fenomeno della V. S. che il rapporto albumine-globuline del plasma ha grande valore nel determinismo della S.: nel senso che un aumento della frazione di globuline di fronte alle albuminè spiegherebbe l'accelerata V. S. in diverse malattie, per la maggiore attitudine delle globuline e del fibrinogeno a provocare l'impilamento. L'influenza delle sieroalbumine in questo senso è poca. Anche la viscosità del plasma sarebbe secondo Fahraeus in rapporto diretto con l'aumento delle globuline nel plasma e con una più eccelerata S.

Recentemente (agosto 1923) Musa (52) dimostra con metodi diretti di determinazione che la V. S. è del tutto indipendente dal contenuto in globuline del plasma.

Si è studiata la V. S. in rapporto alla colesterina e lecitina del sangue (64 e 65).

L'aggiunta di colesterina determina accelerazione della V. S. e viceversa l'aggiunta di lecitina rallentamento. Ricerche precedenti avevano fatto notare che la colesterina favorisce l'impilamento dei corpuscoli rossi (Lattes, 68). Questi risultati non possono trasportarsi direttamente allo studio della S. nelle varie malattie; prima perchè in vivo la colesterina non si trova libera ma sotto forma di esteri colesterinici legati ai proteidi, poi perchè in malattie (66) con ipocolesterinemia (forme infettive, anemia) si ha pur tuttavia accelerata V. S.; in malattie in cui si ha mancante o lieve perturbamento della colesterinemia (tbc. polm., stati cachettici, qualche epatopatia), si hanno praticamente risultati non concordanti con le esperienze in vitro.

Le ricerche del Kürten (64) avrebbero maggior valore se il rapporto colesterina-lecitina fosse stato fatto direttamente sul sangue, ma così come sono presentate non possono essere direttamente applicate come vorrebbe l'A. ai casi clinici. Del resto queste ricerche non sono state riconfermate dal Ley (43) e anche Fahraeus (20) considera come secondaria l'azione dei lipoidi del plasma.

È anche da prendersi in considerazione il fatto che sostanze eterogenee introdotte per via parenterale, o che si formano in seguito a distruzione cellulare (forme chirurgiche, *malaria*, azione prolungata dei Raggi X e del Radium) determinano un acceleramento della V. S. e il fatto che merita più larghe ricerche sperimentali e dirette osservazioni sull'uomo sano e ammalato dei possibili rapporti fra stato immunitario e S. Abbiamo precedentemente visto come si deve accettare la teoria che mette la V. S. in rappórto diretto al diminuito volume dei globuli rossi. Ricerche collaterali di fisico-chimica del sangue quali ad es. il potere mejostagminico del siero, il valore epifanico, la permeabilità

al dializzatore, ecc., e di chimica fisiologica potrebbero portare nuova luce alla spiegazione del fenomeno.

Se e quando la V. S. può avere valore pratico. — La V. S. può avere valore non assoluto per la diagnosi differenziale fra infiammazioni acute (in cui la V. S. è maggiore) e croniche (con relativa minore V. S.), ai fini dell'intervento operatorio; nella diagnosi differenziale fra tumori maligni (con accelerata V. S.) e tumori benigni (con V. S. normale), fra annessite e appendicite (vedi V. S. in Ginecologia).

In medicina legale potrebbe servire per l'accertamento di una simulazione di malattie che alterano la V. S., in individui normali.

Conclusioni generali. — La V. S. rimessa in onore da Fahraeus come una reazione per la diagnosi biologica di gravidanza è stata studiata in breve volger di tempo da molti AA.

In individui « normali » il tempo di sed. oscilla in limiti molto ampi. In quasi tutte le malattie e in alcuni stati fisiologici si ha un acceleramento. Una patologica protratta V. S. si ha in un numero limitatissimo di casi.

Il fenomeno ha scarsa probabilità di applicazioni pratiche e tentativi di studiare altri fenomeni biologici indirettamente con la S. finora non sono stati coronati da successo. Non è stata data una spiegazione del fenomeno che possa essere accettata integralmente. Gli studi fatti in proposito si limitano a ricerche istituite in vitro che possono portare a risultati erronei. Forse si arriverà a conclusioni finali soddisfacenti se si affronta il problema direttamente. studiando i componenti del sangue in rapporto alla S., e la S. in rapporto a tutti i mezzi di fisico-chimica e di chimica fisiologica del sangue che sono oggi in nostro possesso.

LETTERATURA.

(1) Westergren. Beitr. z. Klin. d. tbc., 46, H. 2.
(2) Fahraeus. Biochem. Zeitschrift. 89, 355, 1918.
(3) Benninghoff. Münch. m. W., 41, 1921.
(4) Linzenmeier. Münch. m. W., n. 44, 1920.
(5) Aresu. Riforma med., n. 26, 1922.
(6) Puxeddu. Riforma med., pag. 819, 1922.
(7) Löhr. Zentralblatt f. Chir. Ig. 48, n. 35, 1921.
(8) Id. Zeitschrift f. d. ges. exp. Med., Bd. 29, H. 3-4, S. 139, 1922.
(9) D'Abundo E. Rivista Italiana di Neuropatologia ed elettroterapia, vol. XV, fasc. 5, 1922.
(10) Westergren. Klinische Wochenschrift, n. 27, 1922.
(11) Gaifami. Atti Soc. Ital. di Ost. e Ginec., vol. XXI, 1921.
(12) Büscher. Berl. Klin. Wochenschrift, n. 14, 1921.
(13) Gaüssle. Münch. med. Wochenschrift, n. 16, 1922.
(14) Leenderz. Deutsch. Arch. f. Klin. med., Bd. 137, S. 234, 1921.
(15) Linz. Arch. f. experim. Path. u. pharm., Bd. XCIII, pag. 159, 1922.
(16) Erika von Schroder u. Wichmann. Klin. Wochen., n. 6, pag. 261, 1923.
(17) Gyorgy. Münch. med. Woch., n. 16, 1922.
(18) Nadolny. Berl. Klin. Woch., n. 34, 1921.
(19) Bönninger u. Hermann. Klin. Woch., n. 16, 1923.
(20) Fahraeus. Acta med. Scandinava, Bd. H. 1-2, S. 228, 1921.
(21) Marino Longo. Giornale di Clinica Medica, fasc. 13, 1923.
(22) Geppert. Berl. Kl. Woch., n. 10, 1921.
(23) Popper u. Wagner. Med. Klin., Ig. 16, n. 36, S. 922.
(24) Schönfeld. Arch. f. derm. u. Syphilog., vol. 136, H. 1, S. 89, 1921.
(25) Nattau u. Herold. Berl. Kl. Woch., 1921.
(26) Mayr. Arch. f. dermat. u. Syphilis., Bd. 134, 1921.
(27) Plaut. Münch. m. Wochen., n. 10, 1920.
(28) Runge. Ibidem, n. 33, 1920.
(29) Gyorgy. Münch. med. Wochen., Jg. 68, n. 26, S. 808, 1921.

(30) BÄTZOLD. Münch. med. Wochen., Jg. 69, n. 23, S. 257, 1922.
(31) CASPARI, ELIASBERG u. FREGEL. Klin. Wochen., n. 9, 1923.
(32) WESTERGREN. Journal of tbc., Bd. 15, n. 2, 1921.
(33) ID. Acta Scandinava, 54, 1921.
(34) SCHÜRER u. EIMER. Berl. Klin. Wochen., n. 42, 1921.
(35) KATZ. Zeitschrift f. tbc., Bd. 35, 1921.
(36) DREYFUS. Münch. med. Wochen., n. 21, 1922.
(37) FRISCH u. STARLINGER. Med. Klin., n. 38 e 39, 1921.
(38) STERLING. Polska gaz. lekarska, n. 9, 1922.
(39) BURDACH. Archiv. f. Kinder., Bd. 70, H. 2, 1921.
(40) SODLON. Klin. Wochen., Jg. n. 40, S. 1997, 1922.
(41) SCHÖNFELD. Arch. f. dermat. und Syfilis orig., Bd. 36, H. 1, pag. 390-98, 1921.
(42) IOSEF u. MARCUS. Die Medizinische Klin., n. 18, mag. 1923.
(43) LEY. Zeitsch. f. d. ges. exp. med., Jg. 26, H. 1-2, 1922.
(44) HÖBER. Pflungers Arch. f. d. ges. Physiol., 101, 627, 1904.
(45) ID. Ibidem, 102, 196, 1904.
(46) LINZENMEIER. Arch. f. Ginecol., Bd. 113, H. 3, S. 608, 1920.
(47) HÖBER. Deutsch. med. Wochen., n. 16, 1920.
(48) WIECHMANN. Klin. Wochen., n. 13, pag. 601, 1923.
(49) HERTZFELD-KLINGER. Bioch. Leitsch., 83, 42, 1917.
(50) ABDERHALDEN. Münch. med. Wochen., n. 31, 1921.
(51) LOER. Zeit. f. d. gesamt. exp. med., Bd. 27, n. 17, 1922.
(52) MUSA. Klin. Wochen., n. 34, 1923.
(53) GRAFE. Ibidem, n. 19, 1922.
(54) PUXEDDU. Giornale di Clinica medica, fasc. VII, 1923.
(55) NEDERL. Tijdscher v. genersk., 1433, 1920.
(56) LINZENMEIER. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 186, S. 292, 1921.
(57) STARLINGER. Biochem. Zeits., Bd. 114, H. 3-4, S. 129, I mit., 1921.
(58) ID. Ibidem, S. 105, II mit.
(59) ID. Gazz. d. Ospedali, n. 28, pag. 335, 1923, S. e impilamento.
(60) MINO P. Riforma Medica, n. 21, pag. 482, 1923.
(61) ID. Ibidem, n. 4, 1923.
(62) VORSCHÜTZ. Zeits. f. Klin. Med., H. 4-6, vol. 94, 1922.
(63) MINO P. Riforma Medica, n. 17, 1923.
(64) KÜRTEN H. Pflügers arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 185, H. 4-6, 1920.
(65) BRINKMANN. Biochem. Zeitschrift, Bd. 124, H. 1-6, S. 25, 1921.
(66) ALESSANDRI. Riforma Medica, n. 47, pag. 1095, 1921.
(67) PUXEDDU. Giornale di Clinica Medica, fasc. 16, 1923.
(68) LATTES. Atti e Boll. R. Accademia Peloritana, 1921 e 1922.
(69) LEENDERTZ. Deutsch. Arch. f. Kl. med., Bd. 131, H. 4-3, 1921.
(70) CLAUSER. Soc. Med. Chir. di Pavia, 23 febbraio 1923.
(71) SAKAE e TSUTSUMI. The Yapan Medical World., novembre 1921.
(72) MACCABRUNI. Annali di Ost. e Ginec., n. 1, 1921.
(73) BÜRCHER. Münch. med. Wochen., n. 16, 1922.
(74) PEWNY. Dermat. Wochen., n. 23, 1922.
(75) BOYCOTT. Nature, Bd. 105, pag. 532.
(76) SCHMENSKY. Münch. med. Wochen., Jg. 67, n. 43.
(77) GRAM. Arch. f. intern. med., vol. 28, n. 3, pag. 312, 1921.
(78) OETTINGEN. Biochem. Zeitschrift, Bd. 118, S. 67, 92, 1921.
(79) NOLTZE. Monats. f. prakt. Tierheilk, vol. 33.
(80) HASELHORST. Deutsch. med. Wochen., Jg. 48, n. 33, 1922.
(81) MORAL. Ibidem, Jg. 49, n. 3, 1923.
(82) HUNTER. Versuche ueber das Blut. Entzündung u. s. w. Leipzig, 2-173, 1797.
(83) DAVY. Phys. a. anat. researches. London 1839.
(84) MÜLLER. Handb. d. physiol. d. Mensch. Koblenz., 1833.
(85) NASSE H. Das Blut im mehfacher Beziehung Physiol. u. path. untersuch., 1836.
(86) ID. Arch. f. Gynäkol., 10, 315, 1876.
(87) BIERNACKI. Zeits. f. Physiol. Chem., 19, 179, 1894; Wiener med. Wochen., n. 36, 37, 1894; Deutsch. med. Wochen., n. 48, 53, 1897.
(88) MULLER O. Inaug. Disset. Berl. 1898.
(89) MARINO V. Comunicaz. all'Associaz. di Medic. Legale di Catania, 12 dicembre 1923.

RIVISTE SINTETICHE

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli

Le diatesi emorragiche.

Dott. Carmelo Toscano.

Per diatesi emorragica intendiamo una disposizione temporanea o duratura, dell'organismo ad emorragie apparentemente spontanee nei vari tessuti.

In passato il capitolo delle diatesi emorragiche, invero molto confuso, comprendeva affezioni le più diverse, in esso accomunate per la sintomatologia più o meno spiccatamente emorragica. Le moderne ricerche hanno da una parte sfrondato un ceppo confusamente fronzuto, e dall'altra, con l'approfondire lo studio della coagulazione del sangue e della fisio-patologia dell'emostasi, hanno posto le basi per una razionale classificazione delle vere diatesi emorragiche. Così lo scorbuto ed il morbo di Müller-Barlow dei neonati, prima classificati fra le diatesi emorragiche, trovano ora posto fra le malattie da carenza, in quanto si è riconosciuto che le lesioni vasali e le emorragie non rappresentano, in queste affezioni, che manifestazioni parziali di un'alterazione più vasta.

Così le moderne vedute sulla patogenesi delle diatesi emorragiche hanno permesso di isolare e definire due gruppi morbosi ben caratteristici, le trombopenie e le angiopatie, mentre un posto a sè hanno assegnato alla emofilia.

In confronto con la diatesi emorragica vera, da noi definita come una disposizione ad emorragie spontanee, l'emofilia infatti merita un suo speciale posto, e noi la definiremo come una particolare malattia del sangue, consistente in una ereditaria alterazione dei fattori, quali che siano, determinanti la coagulazione del sangue, tale che, per traumi anche lievi o spontaneamente, si manifestano intense ed infrenabili emorragie.

Le trombopenie.

Trombopenia essenziale o benigna (Morbo maculoso di Werlhof).

Il primo caso di trombopenia essenziale fu descritto da Werlhof nel 1731. Una brevissima descrizione del caso di Werlof servirà a caratterizzare la forma morbosa:

« Una giovane di robusta costituzione fisica, senza antecedenti morbosi, fu colpita improvvisamente e senza causa apprezzabile, da violente ed infrenabili epistassi. Poco dopo comparvero al collo ed alle braccia macchie di colorito variante dal nerastro al rosso porpora. Emorragie cutanee ed epistassi durarono a lungo senza interruzione, accompagnandosi a raffreddamento delle estremità, deliqui, polso debole e celerissimo. A tratti il numero delle macchie aumentava e tutto intorno agli occhi, alle narici, alla bocca appariva una colorazione nerastra. Dopo alcuni giorni le rinorragie cominciarono a distanziarsi e con esse i deliqui; le macchie impallidirono fino a scomparire ed al VII giorno il polso tornò normale ed iniziò la convalescenza ».

In altri casi sono state osservate ulcerazioni alle labbra ed alle guancie, ematomi, emorragie gengivali, urina di colorito rosso-bruno, ricca di sangue, feci picee. Nel sangue i segni di un'anemia profonda con reazione normoblastica. La malattia, per quanto abbia inizio brusco ed allarmante, viene presto a guarigione e raramente recidiva. In breve, si tratta di individui senza alcuna tara ereditaria, che, in pieno benessere, vengono colpiti da una tendenza alle emorragie e agli stravasi sanguigni, emorragie e stravasi che possono essere provocati in qualunque

parte del corpo per lievi traumi e che, senza speciale trattamento, vengono presto a guarigione. Tutto il quadro morboso si esaurisce in questa temporanea disposizione alle emorragie generalizzate.

Sebbene il Werlhof abbia assegnato alla sua malattia il carattere dell'insorgenza acuta e della caduta per crisi, tuttavia al suo nome va collegata un'altra forma, a decorso clinico diverso e solo di recente accuratamente studiata. Questa forma, descritta dal Denys, ha un andamento cronico: di tratto in tratto si manifestano emorragie, sia in forma di piccole e numerose petecchie che di epistassi o di grandi soffusioni sotto epidermiche. Tali fatti emorragici scompaiono spontaneamente, per ripresentarsi dopo un periodo più o meno lungo di tempo. In questi casi, che non sono nè ereditari nè familiari, la diatesi è sempre presente e le manifestazioni cliniche di essa sono nell'individuo come allo stato potenziale e possono essere svelate in ogni tempo con artifizi di tecnica diagnostica (laccio complessivo, puntura dei polpastrelli, lievi traumi, ecc.). Ed in favore di uno stato anormale costantemente presente, ma latente, parlano le improvvise comparse di macchie bluastre nelle gengive in seguito alla pulitura dei denti, la presenza di sangue nel muco nasale, ecc. Di tanto in tanto il quadro si accentua per la comparsa di emorragie in una delle sedi più frequenti (naso, bocca) o in posti insoliti; talvolta si può parlare di una vera periodicità.

Ora, queste vere e proprie esacerbazioni non possono essere considerate come recidive di una trombopenia acuta, neanche se si sviluppa tutto il complesso sintomatico emorragico caratteristico di essa. Non è la diatesi che insorge qui in modo ritmico, ma è l'accidente che rende palese la diatesi, in quanto la osservazione attenta mostra come i pazienti, anche nei periodi intercalari, non sono immuni da piccoli episodi emorragici.

Se si studia il comportamento del sangue e nella forma acuta e nella cronica, un primo fatto colpisce l'esperimentatore: il notevole prolungamento del tempo di emorragia. Praticando ad un individuo sano una puntura in un dito o nel lobulo dell'orecchio e raccogliendo con della carta assorbente le gocce di sangue che fuoriescono, si nota un progressivo rapido rimpicciolimento delle gocce stesse, finchè l'emorragia, nello spazio di qualche minuto, si arresta. Nei casi di trombopenia invece il sangue sgorga dalla piccola lesione a grandi goccie per un tempo straordinariamente lungo (15-30 minuti). Raccogliendo questo sangue in una provetta, esso d'altra parte coagula in tempo quasi normale; mentre però nel sano il coagulo dopo qualche ora si distacca dalla parete del recipiente, spremendo il siero, in questi casi esso rimane in modo tenace aderente alle pareti del recipiente e non accenna a spremere il siero: il coagulo è irretrattile.

Prolungamento del tempo di emorragia, normale essendo il tempo di coagulazione in vitro, ed irretrattilità del coagulo sono caratteri essenziali della trombopenia.

Per essi la trombopenia, che spesso dà sintomi pseudo-emofiliaci, si differenzia dalla emofilia vera. Nell'emofilia infatti il tempo di coagulazione in vitro del sangue è straordinariamente lungo e dalla coagulazione ritardata non si origina un coagulo unico e solido, ma coaguli isolati, piccoli e poco compatti.

Qual'è nella trombopenia la causa del prolungarsi del tempo dell'emorragia e della irretrattilità del coagulo? Lo studio del sangue trombopenico, fatto allo scopo di ricercare in esso gli elementi necessari alla normale coagulazione, non dimostra alterazioni o difetto di alcuno di essi. È del resto il fatto che il sangue coagula in vitro in tempo normale è la riprova che nessuno degli elementi necessari al normale chimismo della coagulazione è in difetto. Tuttavia, in vivo, l'emostasi tarda a verificarsi. Di ciò troviamo la ragione in una terza caratteristica del sangue trombopenico: la deficienza o la mancanza assoluta delle piastrine.

Dopo le prime osservazioni del Brohm e del Krauss, gli studi del Denys (1887) dell'Hayem (1900) del Duke (1910) e del Frank hanno dimostrato che il motivo fondamentale dell'attacco acuto e delle recidive del morbo di Werlhof consiste in una

crisi piastrinica, in una scomparsa cioè improvvisa delle piastrine dal sangue e nel loro ritorno al numero normale col miglioramento. Esiste un valore piastrinico critico, al disotto del quale si manifesta la tendenza alle emorragie. Nella trombopenia acuta la crisi piastrinica è temporanea, nella forma cronica invece il numero delle piastrine permane durevolmente al disotto dei limiti del valore critico, ed un successivo abbassamento di esse o il sopravvenire di un accidente traumatico non fanno che rivelare la diatesi latente.

Il morbo di Werlhof dunque appartiene a quelle poche malattie di cui la natura ci si rivela per facile deduzione, rappresentando il postulato logico della mancanza di piastrine nel sangue.

Gli studi fondamentali del Bizzozzero, dell'Hayem, dello Schonnenburg e di altri hanno dimostrato che ogni trombo origina da un'agglutinazione di piastrine, che rappresenta sempre il punto di partenza per la successiva raccolta degli altri elementi costitutivi del trombo. Ogni trombo è dunque, almeno in parte e sempre primitivamente, piastrinico. L'agglutinazione delle piastrine in corrispondenza del punto leso viene a costituire un conglomerato, che è come un centro attorno al quale si addensano i fili di fibrina, nei quali sono impigliati eritrociti e leucociti.

D'altra parte, gli ammassi piastrinici, in un secondo tempo, tendono a restringersi, a contrarsi, determinando la retrazione del coagulo. Si capisce allora facilmente come la loro mancanza determini l'assenza dei fattori descritti come essenziali per la formazione del trombo e come quindi nel morbo di Werlhof, pur mantenendo il sangue normale il suo potere di coagulazione, l'emostasi non sia facile e lievi traumi determinino emorragie considerevoli.

Mancando la possibilità della formazione dell'aggregato piastrinico, la contrattilità dei vasi è chiaro che non possa bastare ad arrestare un'emorragia.

Il prolungamento del tempo di coagulazione e la mancata retrattilità del coagulo trovano dunque nella deficienza di piastrine la loro logica spiegazione.

Se con ciò appare chiara la patogenesi dei fenomeni che caratterizzano la trombopenia, resta ancora oscuro il meccanismo di formazione delle petecchie spontanee.

Recentemente è stata riconosciuta l'assenza di qualsiasi lesione delle pareti vasali, che possa giustificare la porpora spontanea dei trombopenici. Occorre da altra parte notare che nel morbo di Werlhof una porpora vera è piuttosto rara, se per porpora si intende un esantema diffuso, caratterizzato dalla comparsa brusca di petecchie e di echimosi puntiformi.

I trombopenici per lo più riferiscono di aver subìto piccolissime compressioni, in seguito alle quali sono comparse qua e là delle macchie emorragiche superficiali. Un accumulo di petecchie si trova solo nella coscia e nel torace.

Piccoli traumi, che normalmente darebbero luogo ad emorragie rilevabili solo al microscopio, nel trombopenico, per la eccessiva durata del tempo di emorragia, determinano la formazione di macchie emorragiche macroscopicamente visibili. Comunque, la porpora non appartiene al quadro morboso della Werlhof come costituente integrale, ma viene solo favorita dalla deficienza di piastrine. Il voler classificare perciò le diatesi emorragiche, ponendo a base della classificazione il sintoma porpora, distinguendo una porpora trombopenica da una porpora atrombopenica, è criterio irrazionale. La porpora è un sintoma che condizioni svariate possono realizzare, là dove la trombopenia è un'entità morbosa nosologicamente e patogeneticamente ben definita.

Così definita nei suoi principali sintomi la trombopenia essenziale, dobbiamo solo aggiungere che, oltre la deficienza di piastrine, il sangue non dimostra nulla di anormale o per lo meno nulla che possa alimentare i sintomi caratteristici. Si trovano solo gli effetti inevitabili della perdita di sangue. Nella forma acuta riscontreremo, oltre ad un basso numero di leucociti, il passaggio in circolo di forme immature della serie rossa e della serie bianca (normoblasti, mielociti); nella forma cronica un'anemia di modico grado con valore globulare diminuito e leucocitosi moderata.

TROMBOPENIE MALIGNE E SINTOMATICHE.

La benignità della trombopenia essenziale non è assoluta, in quanto, talvolta, una perdita eccessiva di sangue può condurre alla morte. Tuttavia il morbo di Werlof si può considerare come una malattia benigna, per il fatto che il suo decorso non presenta in genere pericolose complicazioni. Esistono però altre forme di trombopenia, le quali, con il quadro di un'infezione settica, conducono all'esito letale. Le trombopenie maligne sono sempre sintomatiche e spesso riconoscibili senz'altro quali complicazioni di altre malattie. Non raramente però occorre una analisi accurata, coadiuvata da un esatto esame ematologico, per scoprire la malattia fondamentale nel quadro morboso prevalentemente emorragico, con decorso settico. Sepsi e diatesi emorragica si trovano invero spesso combinate; ma anche la sepsi generalmente non è che secondaria ad una deficiente difesa dell'organismo per grave lesione midollare, per cui germi normalmente innocui acquistano estrema virulenza.

Il carattere comune a tutte le trombopenie maligne è infatti la notevole granulocitopenia che si accompagna alla piastrinopenia. È in questi casi riconoscibile una influenza morbosa sul midollo osseo, che viene leso in tutti i suoi elementi o in parte di essi. È così che si originano dei quadri complessi in cui, accanto ad una trombopenia, espressione di un'alterazione a carico dei megacariociti del midollo, si trova un'anemia perniciosa plastica, una leucemia acuta o subacuta. In questi casi la trombopenia non è che una delle espressioni dell'alterazione midollare, alterazione che può interessare in grado più o meno intenso ora l'uno ora l'altro degli elementi del midollo, ostacolandone o deformandone la differenziazione, e che può arrivare alla aplasia di tutti gli elementi stessi, alla aleucia, di cui la espressione clinica è l'anemia aplastica.

La malattia inizia spesso come una trobopenia essenziale benigna, ma ben presto il quadro si completa, assumendo uno degli aspetti sopra accennati. La trombopenia cioè è la prima manifestazione di uno stato morboso midollare più complesso, in via di evoluzione.

D'altra parte, come già abbiamo accennato, non è escluso che una trombopenia essenziale determini delle perdite eccessive di sangue, tali da esaurire le possibilità reattive del midollo, e dia origine, in via puramente secondaria, alle manifestazioni della aleucia.

Patogenesi delle trombopenie. — Così inquadrate le trombopenie, possiamo brevemente accennare ai concetti ora prevalenti sulla loro patogenesi. Abbiamo già visto come le trombopenie sintomatiche si spieghino facilmente con l'alterazione midollare che, interessando contemporaneamente, con maggiore o minore intensità, altri elementi del midollo, determina una rarefazione dei megacariociti, progenitori delle piastrine. Lo stesso non può dirsi della trombopenia essenziale. Esiste in questo caso un'alterazione anatomica o funzionale isolata dei megacariociti del midollo?

Già *a priori* possiamo stabilire che l'interpretazione della deficienza di piastrine nel morbo di Werlhof non può essere univoca, poichè una deficienza piastrinica può verificarsi in circostanze varie come risultante di fattori diversi. Mancano ricerche istologiche sul midollo nella Werlhof, ma non è probabile che la malattia sia sostenuta da una deficienza di megacariociti in un midollo per il resto sano. Si potrebbe forse pensare ad una alterazione funzionale dei megacariociti, tale che essi non siano in grado di formare dal loro protoplasma le piastrine, e le leucocitosi post-emorragiche senza concomitante trombocitosi parlano per la possibilità di una dissociazione funzionale fra apparato eritro- e leucoblastico da una parte e megacariociti dall'altra. Ma ciò non esclude che l'origine della deficienza piastrinica nel morbo di Werlhof sia più complessa.

Per la forma acuta e recidivante è più verosimile l'ipotesi di un'aumentata distruzione di piastrine. Lo studio istologico della milza ha fatto rilevare che in

quest'organo si raccoglie una enorme quantità di trombociti. Estirpando la milza si ha un rapido aumento di piastrine nel sangue, aumento non duraturo però, per l'azione vicariante che esercitano il fegato e le ghiandole linfatiche retroperitoneali. E in base a queste osservazioni che il Katznelson anche per la trombopenia essenziale cronica ammette una splenopatia primaria. L'aumento delle piastrine, che segue in questi casi alla estirpazione della milza, sarebbe dovuto alla soppressione della intensa trombocitolisi esercitata da quest'organo, tanto che il Katznelson parla di porpora trombocitolitica. Ma la frequente mancanza del tumore palpabile di milza nella trombopenia cronica, mentre, là dove tumore di milza c'era, esisteva quasi sempre anche una leucopenia e sovente una sindrome epatica; la considerazione che l'aumento di piastrine si spiega benissimo per lo stimolo che esercita sul midollo l'allontanamento dell'ostacolo fisiologico rappresentato dalla milza; il fatto che tale piastrinosi post-operatoria è solo temporanea e cessa con lo stabilirsi dell'azione vicariante del fegato e delle ghiandole retro-peritoneali; tutto ciò fa ritenere che la estirpazione della milza nella trombopenia cronica determini una piastrinosi non in quanto elimina il fattore morboso primitivo (piastrinolisi), ma in quanto produce un disquilibrio in un sistema intimamente coordinato, disquilibrio non perfettamente compensato in primo tempo da funzioni vicarianti.

Negando però una iperfunzione trombocitolitica primaria della milza, come si spiega l'ammassamento di trombociti nei tessuti di tale organo? Si può pensare ad un'alterazione tossica delle piastrine, che le renda più facile preda della milza. Tale alterazione potrebbe esercitarsi sulle piastrine già formate o sul protoplasma dei megacariociti, da cui le piastrine originano.

Accenniamo in ultimo alle ricerche istologiche di Glauzmann, il quale propende per una deficienza strutturale delle piastrine e ritiene che la trombocitopenia in molti casi non sia che lo stadio ultimo di sviluppo di una tromboastenia ereditaria. In questa diatesi ereditaria, da distinguersi rigorosamente dalla emofilia, la tendenza alle emorraggie dovrebbe riferirsi ad un'insufficienza biologica e morfologica e ad una grave labilità delle piastrine, anche quando il loro numero è normale.

In conclusione, mentre nelle trombopenie maligne è evidente una lesione midollare, che si manifesta, oltre che con l'alterazione dei megacariociti, con una grave alterazione di tutti o di parte degli altri elementi costitutivi del tessuto midollare; nelle trombopenie benigne una lesione midollare appare meno probabile. Forse altri elementi (trombocitolisi esagerata per alterazione primaria delle piastrine) entrano in gioco. Evidentemente nuoce alla risoluzione del problema patogenetico l'oscurità che circonda l'etiologia di queste forme. Il fatto che, dopo un esantema morbilloso o scarlattinoso o in seguito ad infezioni batteriche svariate, si sviluppa non di rado una grave trombopenia, parla per un'origine microbica di tale malattia. Ma noi ignoriamo se e in quanto altri elementi, di origine costituzionale o tossica, possono avere importanza. I rapporti tra infezioni e diatesi emorragiche sono difficili ad investigare e la conoscenza dell'etiologia del morbo di Werlhof dimanda nuove ricerche.

Le Angiopatie.

Abbiamo visto come nelle trombopenie l'essenza della diatesi consista in una diminuzione delle piastrine nel sangue circolante; l'alterazione delle pareti vasali, spesso soltanto locale, rappresenta il momento causale per la manifestazione del sintoma clinico, non un costituente integrale della diatesi.

Le angiopatie invece sono tutte caratterizzate dal fatto che l'alterazione della parete dei capillari è il substrato essenziale per lo sviluppo dei sintomi morbosi. Da un punto di vista clinico, mentre nelle trombopenie dominano le grandi echimosi isolate, gli ematomi, le emorragie intense e difficilmente frenabili delle mucose, nelle angiopatie domina il carattere esantematico a petecchie multiple.

Fra le angiopatie trovano posto la tossicosi capillare emorragica e l'endoteliosi emorragica. Nella prima la causa dell'emorragia è da ricercare in una paralisi tossica dei capillari, nella seconda in una partecipazione degli endoteli vasali ad una reazione endoteliale generale contro l'agente morboso.

Tossicosi capillare emorragica o porpora anafilattoide (morbo di Schonlein-Henoch). — È caratterizzata da un'eruzione petecchiale, che insorge bruscamente, e da dolorabilità spontanea o provocata pluriarticolare con rigonfiamento edematoso delle regioni periarticolari. L'eruzione può recidivare più volte, sempre accompagnandosi con i fatti articolari. Talora è il passaggio dalla posizione supina alla eretta che determina la comparsa dell'esantema agli arti inferiori (porpora ortostatica). Oltre alle petecchie si notano spesso efflorescenze urticariformi, eritemi circoscritti, edemi dolorosi e persistenti nel dorso delle mani e dei piedi e sul viso. I pazienti, per lo più fanciulli od adolescenti, si lagnano di dolori colici violenti, con sede prevalente nella regiose ombelicale; l'addome è retratto e dolente alla pressione, l'alvo all'inizio stitico. Si ha vomito violento ed ostinato, con emissione di masse muco-gelatinose spesso miste a sangue; l'emissione di feci liquide giallastre talvolta coincide con la remissione dei dolori. Non è rara l'insorgenza di una nefrite emorragica.

Se si astrae dalle manifestazioni emorragiche, tutto il complesso sintomatico ricorda la malattia da siero e giustifica la denominazione di porpora anafilattoide, data dal Frank a questa diatesi. Ad illustrare la patogenesi della tossicosi capillare emorragica molto hanno contribuito gli studi sull'azione tossica specifica che sui capillari esercita l'istamina, base azotata che si può produrre nel tubo intestinale dell'uomo per decomposizione batterica dell'istidina. Alla iniezione sperimentale di istamina in un animale fa seguito una caduta del tono capillare ed una modificazione delle proprietà fisico-chimiche dei colloidi, per cui il contenuto cellulare degli endoteli vasali da uno stato vischioso e tenace passa ad uno stato meno denso. In tali condizioni, la parte fluida del sangue trasuda abbondantemente dalla parete alterata, all'eritema segue dunque l'edema, mentre un successivo aumento di pressione determina la fuoruscita degli elementi corpuscolari. Le emorragie capillari, insorgenti con prevalenza nell'apparato gastro-intestinale, nonchè gli spasmi enterici, dovuti ad azione dell'istamina sulla muscolatura liscia dell'intestino, aggiungendosi ai ponfi, alle emorragie cutanee ed agli essudati articolari, riproducono sperimentalmente il quadro della tossicosi capillare emorragica. Con la più grande verosimiglianza dunque, a base del morbo di Schonlein-Henoch sta un'intossicazione da veleni della natura dell'istamina. La provenienza di tali veleni può, qualche volta, essere ricercata in una influenza nociva che una speciale flora intestinale esercita sulla struttura dell'albumina, determinando la formazione di particolari basi amminiche.

Endoteliosi emorragica o morbo di Litten o endocardite maligna lenta di Becher Jungmann.

È un'affezione febbrile, che si sviluppa insidiosamente, presenta un lungo decorso ed ha esito letale. Oltre ad una endocardite prevalentemente delle valvole aortiche, si ha notevole tumore di milza, anemia progressiva, nefrite emorragica e non raramente dolori agli arti e tumefazioni articolari. Sintomo caratteristico è la forma a bacchette di tamburo delle dita. Per lo più i pazienti soffrono di rinorragie e presentano numerose petecchie alle gambe. In questi casi l'emorragia è pura; non si ha, come per il morbo di Schonlein, una combinazione eritematosa, edematosa ed urticariforme.

La malattia, attribuita dallo Schokmuller ad uno speciale streptococco, ha fondamento patogenetico in una reazione endoteliale contro l'agente morboso. Sono gli endoteli dell'endocardio, della milza e del rene che si incaricano di fagocitare i germi patogeni, mentre una leucopenia intensa sta ad indicare un'azione intesa ad ostacolare la funzione di difesa del midollo osseo. A tale reazione difensiva partecipano le cellule endoteliali dei capillari, le quali abbandonano il loro ufficio di

cellule di rivestimento, per assumere il nuovo compito. In conseguenza di ciò si ha un rilasciamento del tessuto cementante degli endoteli, fattore determinante l'insorgenza delle emorragie.

EMOFILIA.

Abbiamo già definito l'emofilia come una predisposizione ereditaria o, molto più raramente, acquisita ad emorragie profuse, che sopravvengono in conseguenze di lievi traumi delle pareti vasali e talvolta senza cause apprezzabili.

Normalmente l'arresto di un'emorragia dipende dalla occlusione della ferita vasale da parte di un trombo, derivante da una coagulazione completa del sangue che fuoriesce; nell'emofilia invece, per un difetto del potere di coagulazione del sangue, è resa quasi impossibile la formazione del trombo, cosicchè l'emorragia difficilmente può essere frenata. Quando il sangue non si versa all'esterno, si formano voluminosi ematomi, di cui la estensione viene arrestata solo quando la pressione del sangue stravasato eguaglia quella arteriosa. È così che prendono origine i grandi ematomi della pelle, delle mucose, delle cavità sierose, della dura madre, delle aponeurosi, ecc.

Etiologicamente vanno distinte due forme di emofilia, la ereditaria e la acquisita. I casi di emofilia acquisita sono sporadici ed è difficile definirli rigorosamente.

Forse molti casi descritti come emofilia sporadica trovano il loro giusto posto fra le trombopenie. In essi il diminuito potere di coagulazione è transitorio ed accessorio, mentre nell'emofilia ereditaria la diatesi si svolge regolarmente ed uniformemente nel tempo, ripetendosi costantemente nelle varie generazioni dei ceppi familiari colpiti. Le donne di tali famiglie sono per lo più immuni dalle manifestazioni emofiliache, ma la loro discendenza maschile è emofiliaca, mentre la discendenza femminile, apparentemente sana, produce nuovi maschi emofiliaci. I maschi pare che non trasmettano alla loro discendenza la disposizione emofiliaca. Mentre dunque i maschi alimentano le statistiche di morbilità per emofilia, esaurendo però in loro stessi la disposizione ereditata; le donne perpetuano la diatesi attraverso le varie generazioni.

Questa legge ha però talvolta qualche eccezione; qualche generazione può restare immune e si possono avere emofiliaci anche fra i membri di sesso femminile.

Sull'intima natura dell'emofilia furono in passato emesse le ipotesi più svariate. Soltanto in seguito alle ricerche sulla coagulazione del sangue, l'attenzione degli autori si fermò sulla difficile coagulabilità del sangue emofiliaco e la malattia acquistò un vero interesse clinico. Sia che il sangue venga all'esterno sia che s' raccolga fra i tessuti, esso tarda a coagulare. Raccogliendo il sangue di un emofiliaco in una provetta, esso coagula in un tempo molto più lungo del normale, a differenza di ciò che avviene nelle trombopenie in cui, mentre è prolungato il tempo di emorragia, normale resta il tempo di coagulazione in vitro. Dalla coagulazione ritardata del sangue emofiliaco inoltre non si origina un coagulo unico e solido, ma si formano coaguli isolati, piccoli e poco compatti.

Chiarita così la base patogenetica della malattia, resta da stabilire quale degli elementi determinanti la coagulazione del sangue faccia difetto nell'emofiliaco. Su questo punto le opinioni non sono concordi. Possiamo escludere il fibrinogeno, poichè lo si ritrova perfettamente normale ed in quantità sufficiente nel sangue emofiliaco. Lo stesso può dirsi dei sali di calcio. Si può escludere del pari che la alterazione sia dovuta ad abnorme produzione di sostanze ostacolanti il normale processo di coagulazione, sia perchè non è stato possibile di mettere in evidenza nel sangue emofiliaco dell'antitrombina in eccesso, sia perchè il siero di sangue degli emofiliaci accelera la coagulazione come il siero degli individui sani. D'altra parte, quando il coagulo si è formato, il siero dell'emofiliaco è ricco di trombina. Non resta dunque che pensare ad una formazione lenta di trombina dai suoi elementi. Sappiamo, per le esperienze di Bordet, che la trombina risulta dalla rea-

zione di due sostanze in presenza di calcio ionizzato. Una di queste sostanze è di origine plasmatica (il sierozima o protrombina), l'altra di origine cellulare (il citozima o trombochinasi). Sahli attribuì l'anomalia nella coagulazione del sangue emofiliaco ad un'insufficienza della trombochinasi. Questa teoria, divenuta classica, parve confermata dalle esperienze di Fonio, il quale dimostrò che l'aggiunta di piastrine ad un plasma emofiliaco corregge il difetto di coagulazione e che tale effetto correttore è più marcato se, invece di una sospensione di piastrine emofiliache, si fa intervenire una sospensione equivalente di piastrine normali. Era dunque logico ammettere che a base delle manifestazioni emofiliache fosse una deficienza qualitativa delle piastrine, normali per numero, e che tale deficienza si rendesse palese con un difetto nella formazione della trombochinasi da parte delle piastrine stesse.

Contro la teoria del Sahli però il Feissly, affatto recentemente, sostiene che nell'emofilia è il fattore plasmatico, il sierozima, che fa difetto, non il fattore cellulare (trombochinasi). L'esperienza infatti dimostra che, aggiungendo al plasma emofiliaco un po' di sierozima normale, la coagulazione si effettua con la più grande facilità. La riattivazione della coagulazione che si può ottenere con l'aggiunta di trombochinasi non dimostra che tale sostanza difetta nell'emofiliaco, perchè anche il sangue normale reagisce allo stesso modo all'aggiunta di trombochinasi. Al contrario l'aggiunta di sierozima, che corregge così bene il plasma emofiliaco, non ha alcun effetto sul plasma normale. Le differenze osservate da Fonio riguardo alla attività delle piastrine, si spiegano benissimo, secondo Feissly, per il fatto che questi elementi sono circondati da un'atmosfera plasmatica, cosicchè, quando si misura l'attività di una sospensione di piastrine, si fa intervenire, non solamente la trombochinasi che esse contengono, ma anche l'elemento plasmatico che le circonda, il che modifica sensibilmente i risultati. Le piastrine normali cioè hanno un effetto correttore più accentuato rispetto alle piastrine emofiliache, in quanto nella loro atmosfera plasmatica è contenuto il sierozima normale, che fa difetto nell'emofiliaco.

Gli studi del Bordet hanno d'altra parte dimostrato che il sierozima non esiste nel plasma sanguigno sotto una forma che gli permetta di reagire con la trombochinasi per la formazione della trombina; per acquistare tale proprietà esso deve subire una trasformazione. Il Bordet indica col nome di prosierozima lo stato particolare di questa sostanza prima della sua trasformazione. Ora, la esperienza dimostra che, mettendo a contatto il prosierozima emofiliaco con la trombochinasi in presenza di calcio ionizzato, la formazione della trombina ritarda a verificarsi, mentre tale reazione si compie normalmente, mettendo a contatto con gli elementi trombinoformatori il sierozima emofiliaco. Secondo il Feissly dunque la deficienza del potere di coagulazione del sangue emofiliaco dipende da un difetto nell'elemento trombinoformatore di origine plasmatica e precisamente da un ritardo nella trasformazione del prosierozima in sierozima.

TERAPIA.

Data l'ignoranza nostra sulla etiologia delle diatesi emorragiche, la terapia non può essere che sintomatica. Noi non abbiamo mezzi per modificare la particolare condizione morbosa che sta a base della sintomatologia emorragica nella trombopenia essenziale e nella emofilia. Una terapia causale è evidente che potrà solo tentarsi nelle forme secondarie di trombopenia e nelle angiopatie, là dove un agente infettivo o tossico può essere identificato. In tutti gli altri casi dobbiamo contentarci di evitare i pericoli delle gravi e infrenabili emorragie, agendo direttamente per accelerare l'emostasi.

Numerosissimi sono i mezzi in pratica adoperati per arrestare una emorragia. Accenneremo soltanto all'azione favorevole che sull'arresto di una emorragia possono esercitare i narcotici, il calore applicato localmente ed il salasso. Sorvoleremo anche sull'azione locale del percloruro di ferro e delle soluzioni acide, spesso dannose, nonchè dell'antipirina, dell'acqua ossigenata, ecc. Altre sostanze invece

esercitano un'azione generale e presentano maggiore interesse per i buoni risultati che possono darci, se applicate con criterio. Così è per esempio delle *soluzioni saline*, di cui l'azione emostatica fu messa particolarmente in luce dai lavori di Giorgio Hayem. Praticamente vi si può ricorrere seguendo il metodo di Reverdin, somministrando cioè da 1 a 5 grammi di cloruro di sodio o di solfato di soda o di magnesio a dosi refratte; o meglio praticando iniezioni sottocutanee o endovenose di 5-10 cmc. di una soluzione salina al 10 per cento.

L'uso dei *sali di calcio* per determinare l'emostasi, sia nelle emorragie superficiali, sia in quelle interne, si basa sulla nozione della necessità della loro presenza perchè si verifichi la coagulazione. Mentre però alcuni autori li raccomandano, attribuendo loro una grande importanza, altri negano ogni valore a tale terapia, ricordando la difettosa coagulabilità del sangue emofiliaco, malgrado la normale presenza di calcio. Tuttavia l'uso dei sali di calcio nell'emofilia è sempre giustificato. Le ricerche radiologiche hanno infatti dimostrato negli emofiliaci un difetto di calcio, che si rivela con una rarefazione delle ossa, specie delle epifisi delle ossa lunghe. Si raccomandano le grandi dosi di lattato di calcio (10-15 gr. *pro die*) e le dosi piccole (2-4 gr.) e refratte di cloruro di calcio. I sali di calcio possono anche essere adoperati come emostatici locali.

Un eccellente emostatico locale e generale è ancora ritenuta *la gelatina*. Oggi però si tende ad escluderla dalla terapia, almeno per via sottocutanea o endovenosa, sia per gli inconvenienti anafilattici cui può dar luogo (come pare abbiano dimostrato recenti ricerche) sia per la difficoltà di ottenere soluzioni di gelatina rigorosamente sterilizzate. Comunque, deve essere proscritta nei casi di emorragie legate a processi infettivi, poichè la gelatina è un buon mezzo di cultura per i microbi.

L'impiego del *peptone* come emostatico sembrerebbe a prima vista paradossale, essendo noto che l'iniezione di tale preparato in un individuo sano, ne rende il sangue incoagulabile *in vitro*. Ma tale effetto non si ottiene che dopo iniezioni endovenose di grandi dosi di peptone (2 gr. per kg. di peso). Al contrario, le iniezioni sottocutanee di piccole dosi peptone provocano, secondo Nolf, un raccorciamento del tempo di coagulazione. Praticamente Nolf ed Herry adoperano una soluzione al 5 % di peptone di Witte in acqua distillata, con aggiunta di gr. 0.50 di cloruro di sodio. La soluzione viene filtrata a caldo e sterilizzata a 120° per 15 minuti. Si può introdurre il liquido per clistere, ma è preferibile somministrarlo per via sottocutanea. La dose di 10-20 cmc., usata da Nolf ed Herry, è stata giudicata eccessiva e ridotta a 3-4 cmc. Nell'emofilia si praticano delle serie di 10-12 iniezioni a giorni alterni, lasciando l'infermo in riposo per 3-4 settimane fra una serie e l'altra. Gli autori su accennati hanno così ottenuto dei risultati incoraggianti. Va notato però che le iniezioni non sono prive di inconvenienti. Dopo qualche ora si osserva lieve brivido che dura a lungo ed un notevole rialzo termico. L'uso di preparati difettosi può causare inconvenienti tossici ed anafilattici. Questi accidenti vietano la pratica delle iniezioni endovenose e delle alte dosi.

Non meno paradossale può sembrare a prima vista l'idea di utilizzare il *citrato di sodio* come emostatico. Tuttavia Neuhof ed Hirschfeld hanno recentemente dimostrato che le iniezioni intramuscolari di citrato di sodio abbreviano il tempo di coagulazione. Il massimo dell'azione si manifesta dopo 3-4 ore e l'effetto si mantiene in seguito da 1 a 3 ore. Neuhof e Hirschfeld adoperano una soluzione al 30 % di citrato sodico per iniezioni endomuscolari, in dose di 15 cmc. per volta; con lo stesso ago iniettano poi una soluzione di novocaina all'1 %.

Essi hanno applicato il metodo in 200 casi, tanto di emorragie interne, che di emorragie superficiali, e quasi sempre hanno ottenuto un buon successo, tanto da consigliare tale trattamento come medicazione preventiva in certe operazioni. La iniezione di citrato sodico è però controindicata negli stati emorragici che si accompagnano a deficienza di piastrine.

Tutti questi mezzi potranno essere usati variamente accoppiati, a seconda dell'imminenza del pericolo ed a seconda che si tratti di emorragie interne o superfi-

ciali. Così, per accellerare la coagulazione del sangue in caso di imminente pericolo, si può ricorrere utilmente alle iniezioni endovenose di una soluzione di cloruro di sodio al 10 %, da ripetersi eventualmente più volte, e aggiungendo della adrenalina. In caso di ematemesi, enterorragie, ecc., troveranno la loro indicazione i sali di calcio in combinazione con altri stittici, e la gelatina per via orale. Localmente riescono utili talvolta l'adrenalina al millesimo, la surrenina, l'epirenan ed altri medicamenti ad azione emostatica.

Ma di altri mezzi si è arricchita la moderna terapia degli stati emorragici. Fra essi è l'*opoterapia viscerale*, fondata sull'osservazione della favorevole influenza che sul processo di coagulazione esercitano gli estratti di organi, forse per la trombochinasi che le loro cellule mettono in libertà. Lo Strong ha ottenuto buoni risultati spolverando sulle ferite sanguinanti una trombochinasi ottenuta, sotto forma di polvere asettica, dai polmoni di pecora. Dussen impiegò la chinasi renale e Fonio preparò una trombosina dalle piastrine dei mammiferi. Estratti sono stati ottenuti da vari organi. Così Schloessmann ha ottenuto dalla tiroide umana un succo di grande attività, che conserva la sua efficacia anche se diluito o sottoposto a ripetute ebollizioni. In questo caso non si può certo invocare l'azione accellerante della trombochinasi, sostanza che perde la sua attività con il calore. L'estratto di Schloessmann ha dato buoni risultati adoperato localmente. Il preparato, somministrato per via intramuscolare o endovenosa è inattivo e dannoso.

Inoculando per via endovenosa un coniglio con estratti di organi si ha una azione tossica generale con formazioni di trombosi intravasali e con abbassamento della pressione sanguigna. Quando l'animale sopravive alla prima iniezione, acquista un potere immunitario contro le iniezioni successive. Tale stato di immunità prese il nome di « Sceptofilassi » ed è verosimilmente da attribuire alla comparsa di un anticorpo specifico contro la trombochinasi. Gressot ritiene che il siero di animali così trattati possa, servendo da antigene, provocare nell'uomo una forte produzione di trombochinasi. Praticamente però le iniezioni di siero Sceptofilattico sono inefficaci. Una preziosa risorsa nella terapia degli stati emorragici è rappresentata dalla *trasfusione sanguigna*. La trasfusione del sangue, studiata da lungo tempo da Giorgio Hayem è stata ripresa con grande entusiasmo in America prima della guerra e sopratutto durante la guerra. Il sangue umano può essere utilizzato *in toto* o negli elementi singoli. La terapia ematica dissociata è stata variamente praticata. Se le iniezioni di estratti leucocitari sono risultati inefficaci, le iniezioni di piastrine, ottenute per centrifugazione, hanno dato risultati interessanti nei casi in cui è in gioco una deficienza di tali elementi. L'uso del siero di sangue fresco fu introdotto la prima volta dal Weil nel 1905 e da allora ha rappresentato la base principale della terapia della emofilia. Esso determina un raccorciamento del tempo di coagulazione che dura 3 giorni circa. In alcuni casi di emofilia però le iniezioni di siero risultano inefficaci, mentre molto vantaggiosa è stata riconosciuta la terapia col siero di sangue nella trombopenia.

Alla trasfusione del sangue *in toto* si opponevano i fenomeni di agglutinazioni che l'introduzione di sangue estraneo frequentemente determina, ma gli studi di Percy, basati sulle osservazioni del Moss circa i gruppi sanguigni, hanno permesso di superare tale ostacolo arricchendo la terapia delle diatesi emorragiche di un prezioso sussidio.

Si ammette oggi comunemente, dopo gli studi del Moss, che i fenomeni di isoagglutinazione del sangue umano siano dovuti alla presenza di quattro speciali sostanze, di cui due (l'agglutinogeno A e B) sono contenute nei globuli rossi, due (le agglutinine α e β) nel siero. La presenza in un sangue umano di uno degli aglutinogeni esclude quella dell'agglutinina corrispondente, il che spiega come ciascun siero di sangue non agglutini i propri globuli. È chiaro allora che 4 eventualità sono possibili: 1) che un sangue contenga tutte e due gli agglutinogeni e che quindi non contenga nessuna agglutinina; 2) che contenga l'agglutinogeno A e la agglutinina β; 3) che abbia l'agglutinogeno B e l'agglutinina α; 4) che contenga

ambedue le agglutinine α e β e quindi nessuno degli agglutinogeni. In base a ciò il Moss ha diviso tutti i sangui umani in quattro gruppi: Il 1) gruppo contiene *A* e *B*; il 2) *A* e β; il 3) *B* ed α; il 4) α e β. Le deduzioni pratiche sono evidenti, solo che si pensi a quanto abbiamo detto circa l'azione che ciascuna agglutinina esercita sul rispettivo agglutinogeno e solo su di esso. Il sangue degli individui appartenenti al 1) gruppo, mancando delle agglutinine, non agglutina i globuli di alcuno degli altri tre gruppi e neanche del suo stesso gruppo, mentre i suoi globuli, possedendo ambedue gli agglutinogeni, sono agglutinati da qualunque siero, eccetto quello degli altri individui appartenenti al 1) gruppo. Poichè nella trasfusione sanguigna il siero di sangue trasfuso può essere praticamente trascurato, per la sua quantità relativamente piccola in confronto con la massa sanguigna del ricettore, ne deriva che gli individui appartenenti al 1) gruppo possono ricevere sangue da quelli degli altri gruppi ed anche da quelli del loro stesso gruppo. Il 1) gruppo viene pertanto chiamato *ricettore universale*. Il 2) gruppo comprende invece gli individui con agglutinogeno *A* ed agglutinina β. I loro globuli dunque saranno agglutinati dal siero dei gruppi terzo (contenente α) e quarto (contenente α e β) mentre il loro siero agglutinerà i globuli dei gruppi 1) (*A* e *B*) e 3) (*B* ed α). Il gruppo 3) a sua volta, contenendo *B* ed α, agglutinerà con il suo siero il gruppo 1) e 2, mentre i suoi globuli saranno agglutinati dal siero dei gruppi 2) e 4). Il gruppo 2) potrà dunque fornire il suo stesso gruppo ed il gruppo 1), e ricevere dal gruppo 2) e 4); il gruppo 3) potrà fornire il suo stesso gruppo e il 1) e ricevere dal 3) e dal 4). Al 4) gruppo infine appartengono individui di cui i globuli non vengono agglutinati dal siero degli altri, mentre il loro siero agglutina i globuli degli altri tre. Il 4) gruppo può dunque fornire sangue a tutti i gruppi ed è detto *somministratore universale*.

Prima dunque di intraprendere una trasfusione di sangue, occorre ricercare a quale gruppo appartiene il sangue e del ricettore e del donatore, per accertarsi che non esista incompatibilità. Praticamente, per la determinazione dei gruppi sanguigni, si fa la ricerca degli agglutinogeni, saggiando cioè una goccia del sangue da esaminare con le due agglutinine. Se il sangue in esame non viene agglutinato da ambedue le agglutinine, esso non conterrà alcuno degli agglutinogeni ed apparterrà al 4) gruppo; viceversa, se esso viene agglutinato dalle due agglutinine, dimostrerà di possedere ambedue gli agglutinogeni e di appartenere quindi al 1) gruppo; se il sangue in esame viene agglutinato da una sola delle agglutinine, esso apparterrà al 2) gruppo se agglutinato da α, al 3) gruppo se da β. I sieri tipici, contenenti separatamente α e β vengono conservati lungi da ogni possibilità di contaminazione batterica ed in ghiacciaia.

La trasfusione del sangue è particolarmente efficace nella trombopenia. Anche nell'emofilia essa può rappresentare un valido ausilio per combattere gli accidenti acuti della infermità. Agisce la trasfusione del sangue come terapia sostitutiva o per un effetto di choc? Gli effetti benefici osservati anche in assenza di ogni manifestazione clinica di choc, tenderebbero a fare ammettere la prima ipotesi.

Prima di finire questa breve rassegna, è ancora da accennare agli studi fatti sulla *estirpazione* e sulla *irradiazione della milza* come mezzi di cura delle diatesi emorragiche. Il concetto che la trombopenia, specie nella sua forma cronica, derivi da una splenopatia primaria, indusse Katznelson a consigliare l'estirpazione della milza. La splenectomia determina un rapido aumento di piastrine del sangue, ma tale aumento è transitorio, forse per lo stabilirsi di un'azione vicariante del fegato e dei linfatici addominali. Per quanto riguarda le irradiazioni della milza, tentativi sono stati fatti da Stefan, Tichy, Porthes, ecc., con risultati ancora dubbi e spesso contradittori. Se tale metodo di cura possa avere fortuna nel trattamento delle diatesi emorragiche, specie nella trombopenia essenziale, solo ulteriori indagini potranno decidere.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali L. Pozzi ed. resp.

Anno XXXI Roma, 1 Luglio 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - E. Trenti: *I metodi biologici nella diagnosi dell'echinococcosi umana. L'intradermoreazione precoce.* — II. - A. Brugi: *La costante di Ambard nelle malattie infettive generali.* — III. - R. Doria: *La reazione di Schick nelle malattie esantematiche.* — IV. - P. Mino: *L'eredità dei gruppi sanguigni.* — V. - G. Macciotta: *Contributo allo studio del contenuto in colesterina del sangue del bambino normale ed in alcune malattie (malaria - tubercolosi).*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. Istituto di Clinica Medica dell'Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

I metodi biologici nella diagnosi dell'echinococcosi umana.

L'intradermoreazione precoce.

Dott. Enrico Trenti, assistente.

Lo studio delle reazioni generali che talora intervengono negli individui affetti da cisti di echinococco, in seguito alla puntura aspiratrice della cisti, e delle reazioni locali provocabili nei suddetti ammalati con l'introduzione nel derma o nel sottocutaneo di opportune quantità di liquido cistico di animale o umano, ha portato da una parte alla interpretazione dei fenomeni generali e locali come rientranti nelle manifestazioni di ordine anafilattico, dall'altra alla conoscenza di nuovi metodi di indagine nella diagnosi dell'echinococcosi umana. Se il quadro sintomatico che può insorgere in seguito alla puntura esplorativa o a quella evacuatrice negli ammalati di cisti di echinococco, dimostra tutte le caratteristiche dello shock anafilattico, le ricerche sperimentali intese a dimostrare il valore antigene del liquido cistico non hanno portato a risultati concordi.

Infatti Chauffard, Laroche e Boidin usando liquido cistico umano concentrato riuscirono a sensibilizzare gli animali, sì che l'iniezione scatenante praticata per via cerebrale determinava shock mortali. Ghedini, Zamorani Thomsen e Magnusen provocarono negli animali fenomeni generali gravi riportabili allo shock anafilattico; Kamman isolando dal liquido cistico sostanze aventi i caratteri della kirina, riuscì a produrre con esse nella cavia il quadro anafilattico.

Nelle loro ricerche sull'anafilassi di fronte al liquido cistico Parisot e Limonin riuscirono non solo a determinare nelle cavie e conigli shock mortali col meccanismo dell'anafilassi attiva, ma, in esperienze successive, a dimostrare la possibilità di provocare nelle cavie anafilassi passiva con iniezioni di cc. 0.5 di siero di coniglio sensibilizzato. L'iniezione, dopo 24 ore, di liquido cistico determinava nelle cavie così anafilatizzate shock mortali. Shock tipici i suddetti autori avrebbero pure ottenuto iniettando la miscela di liquido cistico, più siero di coniglio sensibilizzato. Ma con ricerche indirizzate allo stesso scopo, Groetz e Puntoni ottennero risultati dubbi e incostanti, e Pesci ebbe risultati negativi. Per altro l'osservazione clinica e le ricerche indirizzate a dimostrare la presenza di anticorpi specifici nel siero, o a provocare fenomeni cutanei con l'introduzione di liquido cistico nel derma, mentre davano una conferma del supposto stato di sensibilizzazione degli individui affetti da echinococcosi, fornivano due metodi di indagine, la deviazione del complemento applicata alla diagnosi di idatidosi da Ghedini e da Weinberg, e la intradermoreazione, proposta dal Casoni sino dal 1912.

Di questi metodi di indagine, il primo fu diffusamente applicato sin dall'inizio, il secondo rimase per parecchi anni come dimenticato, e soltanto nel 1919 venne ripreso dal Pontano che ne fece oggetto di particolare studio.

Seguendo il concetto che nell'echinococcosi umana si avesse la produzione di sostanze e fenomeni del tipo immunitario, e lo stabilirsi di uno stato di allergia anafilattico, alcune ricerche, abbandonando la cavia e il coniglio come animali da esperimento, furono compiute direttamente sull'uomo, per ottenere dalla prova sperimentale maggiore conferma ad una siffatta interpretazione dei fatti che la clinica e il laboratorio facevano conoscere. Per primo il Pontano, iniettando liquido cistico di montone e di fresco raccolto in un individuo con organi interni sani, riuscì ad ottenere dopo 5 iniezioni sottocutanee praticate a vari intervalli e a dosi crescenti da 1 a 5 cc., positiva la reazione di Ghedini-Weinberg e nettamente positiva l'intradermoreazione del Casoni.

Il Pontano dava con ciò la dimostrazione sperimentale netta della possibilità di provocare nell'individuo indenne da echinococcosi, mediante l'introduzione di liquido cistico, sia la produzione di sostanze fissatrici del complemento, sia la comparsa nei tessuti di proprietà allergiche anafilattiche, e conseguentemente veniva ad affermare l'esistenza di proprietà antigene nel liquido cistico.

Ricerche analoghe furono compiute da Luridiana e Bacchi su 12 individui usando in alcuni la tecnica del Pontano, in altri iniettando dosi costanti (1 c.) per 16 giorni consecutivi, in altri infine iniettando dosi progressive sino a 10 cc. per 8 giorni consecutivi, poi di nuovo 10 cc. a distanza di 7 giorni. Essi

riscontrarono soltanto in due casi una avvenuta sensibilizzazione con intradermoreazione positiva, però osservarono che nell'uno era fortemente sospetta la presenza di una cisti d'echinococco del fegato, e che nell'altro si poteva pensare al fenomeno di influenza di gruppo analogamente a quanto ha posto in evidenza Meyer circa la deviazione del complemento con sieri di individui affetti da verminosi, in presenza di liquido cistico. I risultati quindi di Luridiana e Bacchi non concorderebbero con quello di Pontano, nè con quelli pubblicati nel '22 da Botteri, il quale è riuscito ad ottenere la sensibilizzazione nell'uomo per via sottocutanea con una sola iniezione di 2 o di 5 cc. di liquido cistico, ed una volta anche per via orale con la somministrazione di 350 gr. di liquido cistico. Egli ha usato l'intradermoreazione come metodo per mettere in evidenza l'avvenuta sensibilizzazione. Il Botteri inoltre ha potuto trasmettere l'anafilassi con dosi di siero di gr. 100 e 200, ed ha tentato la desensibilizzazione riuscendo ad ottenerla non con le iniezioni sottocutanee che si dimostrano inefficaci, ma con quelle endovenose seguite da produzione di shock. Egli conclude conformemente al Pontano, che il liquido cistico si può considerare un vero antigene, potendo produrre anafilassi attiva e passiva e la desensibilizzazione mediante shock dell'organismo reso sensibile.

Se il liquido cistico ha proprietà nette di antigene, se è possibile sensibilizzare con iniezioni di liquido cistico l'individuo indenne da echinococcosi e provocare in esso la comparsa di fenomeni cutanei particolari introducendo dosi minime di antigene nel derma, si può pensare veramente che negli ammalati di echinococcosi possa avvenire una particolare sensibilizzazione dell'organismo, e che i fenomeni cutanei che costituiscono la prova del Casoni siano l'esponente di una reazione specifica e di natura anafilattica.

Se tale può essere considerata da un punto di vista generale la natura della intradermoreazione, è necessario riconoscere che essa è apparsa di notevole interesse pratico facendo intravvedere un mezzo semplice capace di recare non lieve contributo nella soluzione di problemi diagnostici che alle volte si presentano non scevri di spiccata difficoltà. E perchè l'intradermoreazione del Casoni costituisca veramente una di quelle prove di laboratorio utili nella pratica, occorre che ad essa sia riconosciuta oltre che una netta specificità una spiccata sensibilità. Credo quindi opportuno, avendo compiute alcune ricerche sul valore della intradermoreazione, passare prima in rassegna le pubblicazioni comparse sull'argomento, citando i risultati ottenuti dai vari sperimentatori, onde potere meglio ad essi raffrontare quanto mi è occorso di constatare.

***

È noto che soltanto dopo parecchi anni dalle comunicazioni del Casoni comparve il primo studio del Pontano sulla intradermoreazione (Congresso di Medicina interna di Trieste, 1919), al quale seguirono i lavori del Gasbarrini su 12 casi con 11 risultati positivi, del Testi e Zoli con un solo risultato negativo su circa trenta casi, del Luridiana su 6 malati di idatidosi con reazione positiva in 4, debolmente positiva in 1, negativa nell'altro.

Nel 1920 il Pontano riprendendo di nuovo lo studio della intradermoreazione ne precisò la tecnica ed il valore, indicando le dosi opportune di liquido cistico da iniettare. Egli dalle numerose prove eseguite in soggetti indenni da echinococcosi e su ammalati di cisti di echinococco, potè concludere che dosi elevate di liquido cistico (da 0.50 a 1 cc.) possono determinare reazioni positive aspecifiche, e che soltanto dosi più piccole, da 0.10 a 0.30 non provocano la comparsa di alcuna reazione negli individui indenni da echinococcosi, mentre queste stesse dosi sono sufficienti a determinare reazioni nette ed intense nei portatori di cisti di echinococco. Osservando poi il comportamento della reazione, egli notò come alle volte, pochi minuti dopo avvenuta l'iniezione di liquido cistico, compaia una grossa papula o un ponfo circondato da un vasto alone di colorito rosso, sfumato al contorno, e diede a questa il nome di *reazione precoce*, mettendo in evidenza il fatto che in casi rari questa reazione precoce scompare dopo 1 o 2 ore, e che nel posto stesso di innesto compare dopo 5 o 6 ore la reazione tardiva; che più frequentemente dalla reazione precoce si passa gradualmente alla tardiva; che in un certo numero di casi la reazione precoce può mancare e solo dopo 3, 4 ore comparire la tardiva, che in casi eccezionali infine la reazione precoce non è seguita da alcuna altra manifestazione e costituisce da sola tutta la reazione. Su 31 casi di echinococcosi il Pontano sperimentò la intradermoreazione, ottenendo 26 risultati positivi ed osservando che in due di essi la reazione intradermica fu rappresentata dalla sola reazione precoce. Contributi successivi riguardanti il valore dell'intradermoreazione furono pubblicati dal Pietravalle su 6 casi con 5 reazioni positive, dal Luridiana su 10 casi con 7 risultati positivi. In queste ricerche venne tenuto conto soltanto della reazione indicata dal Casoni; contemporaneamente fu praticata la deviazione del complemento, e il Luridiana giunse alla conclusione che la deviazione del complemento e l'intradermoreazione pure essendo i metodi biologici di maggiore affidamento, non sono costantemente positivi, che i due metodi possono compensarsi a vicenda, osservandosi che l'uno può essere negativo ove l'altro è positivo.

Un ulteriore contributo allo studio dell'intradermoreazione è comparso nel 1922 per opera di Luridiana e Bacchi. In esso gli AA. hanno tenuto conto della quantità di liquido impiegata, hanno portato le loro osservazioni anche sulla comparsa della reazione precoce ed hanno sperimentato la reazione con dosi di cc. 0.50 a 1, su 200 individui sani. Essi affermano di non avere notato reazioni positive in tali casi con le dosi impiegate, ma soltanto talvolta qualche reazione fugace del tipo di quella precoce indicata dal Pontano; di avere avuto in 6 casi di idatidosi soltanto due volte reazione evidente usando cc. 0.30, mentre in tutti essa era stata positiva usando la dose di cc. 0.50; in un caso solo osservarono netta la reazione precoce seguita dalla seconda fase; in due casi dopo l'emissione di membrane ebbero reazione intradermica manifesta anche con dosi di cc. 0.10.

Più recentemente il Marcialis ha compiuto ricerche sia in soggetti indenni da idatidosi sia su malati di cisti di echinococco, sperimentando liquido cistico animale di fresco raccolto e proveniente da varie cisti, ed impiegando la dose indicata dal Casoni di cc. 0.50. Egli non riferisce di avere osservato il com-

portamento della reazione nelle due fasi precoce e tardiva, ma riporta soltanto il risultato complessivo della prova. Tali ricerche si presentano di notevole interesse perchè mentre da una parte confermano, come già era stato osservato, la netta specificità della reazione, dall'altra riportando un numero piuttosto elevato di risultati negativi in casi indubbi di echinococcosi, elevano qualche riserva sulla sensibilità della reazione stessa e quindi sulla sua utilità pratica. Infatti il Marcialis su 8 casi di echinococcosi ha avuto sei reazioni negative, una intensamente ed una debolmente positiva. Su 64 individui indenni da idatidosi ha sempre riscontrato reazione negativa.

Per contro l'ultimo lavoro comparso sullo studio comparativo del valore dei vari metodi biologici per la diagnosi di echinococcosi e dovuto a Ithurrat e Calcagno, riporta percentuali elevate di positività sia per le reazioni di deviazione del complemento eseguite con le varie tecniche, sia per l'intradermoreazione. Infatti nelle mani dei suddetti autori la deviazione del complemento avrebbe dato l'88, 70 % di risultati positivi e l'intradermoreazione saggiata su 137 malati avrebbe solo 4 volte discordato con l'esito dell'intervento operativo.

Queste le osservazioni comparse sull'applicazione e sullo studio della intradermoreazione del Casoni,non sempre come è facile scorgere con pieno accordo sua sulle dosi da impiegare, sia sull'apprezzamento delle varie fasi attraverso le quali può passare la reazione stessa, sia circa la sua sensibilità ed utilità pratica.

Usando costantemente la intradermoreazione come metodo di indagine negli individui affetti sicuramente da idatidosi e in quelli sospetti, fra i malati degenti nella Clinica Medica di Roma, ho potuto constatare che la reazione del Casoni non presenta una netta costanza di manifestazione, ma che frequentemente, e più di quanto non sia già stato notato, essa è costituita dalla reazione precoce non seguita da quella tardiva.

Inoltre usando contemporaneamente liquido cistico umano e animale mi è occorso di osservare reazioni evidenti con l'uno, negative con l'altro e quindi la non lieve importanza della natura del liquido impiegato.

Partendo da questi rilievi ho creduto opportuno di studiare nuovamente l'intradermoreazione nei soggetti indenni di idatidosi ed in quelli affetti da cisti di echinococco, usando sia liquido cistico di montone di fresco prelevato, sia liquido cistico umano, e praticando contemporaneamente la deviazione del complemento e la ricerca dell'eosinofilia.

Intradermoreazione nei soggetti indenni da idatidosi.

La reazione è stata eseguita con la tecnica usuale iniettando il liquido cistico nello strato sottoepidermico seguendo lo svolgersi della reazione continuamente onde non potesse sfuggire alcun fenomeno di essa anche se fugace. Ho impiegato dosi di cc. 0,30 di liquido cistico di montone e di liquido cistico umano e nei 70 casi così trattati ho osservato:

1) Usando liquido cistico di montone non si è avuta alcuna reazione nè precoce, nè tardiva e soltanto un lieve arrossamento fugace, che non poteva in alcun modo essere riavvicinato ad una delle fasi dell'intradermoreazione.

2) Usando liquido cistico umano si sono avute 5 reazioni precoci positive costituite da un evidente ponfo circondato da un alone rossastro sfumato. Tali reazioni comparso da 10-20 minuti dopo l'iniezione hanno in media persistito per una o due ore.

In un caso alla reazione precoce ha seguito quella tardiva con arrossamento esteso e netta infiltrazione del derma.

Le stesse reazioni non erano provocabili a dose inferiore a cc. 0,30.

3) In un soggetto affetto da morbo di Parkinson, che circa un anno prima era stato trattato con ripetute iniezioni di liquido cistico di montone allo scopo di studiare la possibilità di sensibilizzazione sperimentale, e che a distanza di 15-20 giorni dall'ultima iniezione di liquido cistico aveva dimostrato reazioni intradermiche negative, le intradermoreazioni saggiate con liquido cistico di montone e con liquido cistico umano sono state entrambe nettamente e intensamente positive tanto nella fase precoce che in quella tardiva.

Concludendo da queste prove risulta che:

1) La dose di cc. 0,30 si dimostra incapace di produrre reazioni aspecifiche quando si tratta di liquido cistico di montone, mentre può determinare in un numero pur limitato di casi, reazioni aspecifiche nette quando si usi liquido cistico umano;

2) Nella determinazione delle reazioni intradermiche, deve avere non lieve importanza la natura biologica del liquido impiegato;

3) Nella sensibilizzazione sperimentale di soggetti indenni da echinococcosi mediante iniezioni ripetute di liquido cistico, non si possono trarre conclusioni da prove eseguite a breve distanza di tempo dalle iniezioni sensibilizzanti, ma occorre ripetere tali prove anche ad intervalli di mesi potendo la sensibilizzazione svolgersi lentamente e quindi dar luogo a fenomeni di allergia cutanea dimostrabili soltanto molto tardivamente.

Intradermoreazione negli ammalati di echinococcosi.

La prova è stata eseguita come nei soggetti indenni iniettando nello strato sottoepidermico il liquido cistico alla dose di cc. 0,30. Soltanto in alcuni casi che davano manifesta e intensa reazione con tale dose, sono state impiegate dosi minori di 0,10 e 0,20. In tutti sono stati sperimentati contemporaneamente di liquido cistico di montone e quello umano tolto con puntura evacuatrice da cisti di echinococco e conservato sterilmente senza aggiunta di liquido di sorta, in fialette chiuse alla lampada e tenute in ghiacciaia.

Seguendo continuamente e per varie ore l'andamento della reazione subito dopo l'iniezione, ho tenuto conto di tutte le fasi di essa, dando valore soltanto a quelle manifestazioni che per rapidità di insorgenza e per intensità di sintomi non si prestavano ad alcun dubbio nella loro giusta interpretazione. Contemporaneamente ho eseguito anche la sottocutaneoreazione con 1 cc. di liquido; ho praticato la reazione di Ghedini-Weinberg e la determinazione della eosinofilia.

I controlli della intradermoreazione e della sottocutaneoreazione sono stati eseguiti con soluzione fisiologica sterile.

Riassumo nella sottostante tabella i risultati ottenuti.

Numero	Cognome e nome	Diagnosi	Intradermoreazione				Sottocutaneo-reazione		Ghedini-Weinberg	Eosinofilia	Annotazioni
			Precoce		Tardiva						
			liquido cistico di montone	liquido cistico umano	liquido cistico di montone	liquido cistico umano	liquido cistico di montone	liquido cistico umano			
1	D. G.	Cisti echin. polmone	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	4 %	Operato
2	V. G.	Cisti echin. fegato	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	6 %	Operato
3	V. A.	Cisti echin. peritoneo	+++	+++	—	—	—	—	+++	5 %	Operato
4	A. F	Cisti echin. polmone	—	—	—	—	—	—	—	2 %	Es. radio
5	F. S.	Cisti echin. fegato	+++	+++	+++	+++	—	—	+++	10 %	Operato
6	P. P.	Echinoc. polmone. .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	6 %	Es. radio
7	G. R.	Echinoc. polmone. .	—	—	—	—	—	—	—	0 %	Operato
8	L. L	Echinococco fegato.	+++	+++	—	—	+++	+++	+++	5 %	Operato
9	F. G.	Echinococco fegato.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	Operato
10	P. G	Echinoc. polmone. .	—	—	—	—	—	—	—	4 %	Operato
11	L. C.	Echinococco polmone suppur.	+++	+++	—	—	—	—	—	5 %	Punta esplor operata
12	F. G	Echinococco fegato.	+++	+++	—	—	—	—	—	2 %	Operato
13	B. G.	Echinoc. polmone. .	—	+++	—	—	—	—	—	11 %	Punta esplor.
"	"	Dopo rottura della cisti	—	+++ (a 0.10)	—	—	—	—	—	3 %	—
14	P. M	Echinococco fegato.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	14 %	Operato
15	P. N.	Echinococco fegato suppur	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	3 %	Operato
16	F. L.	Operato da 10 anni di echin. fegato	+++	+++	—	—	—	—	—	2 %	Oper. per colicistite
17	G. L.	Echinoc. polmone. .	—	—	+++	+++	+++	+++	—	1 %	Operato
18	M. O	Echinococco fegato.	—	+++ (a 0.10)	—	—	—	—	+++	5 %	Operato
19	P. D.	Echinococco fegato.	+++	+++	+++	+++	—	—	—	1 %	Operato
20	P. I.	Echinococco fegato.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	19 %	Operato
21	A M.	Echinococco periton.	+++	+++	—	—	—	—	—	4 %	Operato

L'esame dei risultati sopra riferiti dimostra anzitutto che le reazioni, intradermica, sottocutanea e di deviazione del complemento in un numero limitato di casi si comportano tutte nello stesso modo, e che invece più frequentemente esse si domostrano discordanti potendo essere positive le une e negative le altre.

Totale delle esperienze N. 21		
Reazioni intradermiche sottocutanea e di Ghedini		Reazioni intradermiche sottocutanea e di Ghedini-Weinberg discordanti
Positive	Negative	
6	3	12

Prendendo poi in esame le reazioni discordanti si nota che quando la reazione di Ghedini-Weinberg è positiva si riscontrano sempre pure positive o tutte o alcune delle reazioni intradermiche o sottocutanee, mentre alla positività di queste ultime non corrisponde sempre esito positivo della reazione di deviazione del complemento, anzi è frequente il riscontro di reazioni intradermiche, sottocutanee positive e di reazione di Ghedini-Weinberg negativa.

Infatti fra le 12 reazioni discordanti 9 si riferiscono a reazioni di Ghedini-Weinberg negative e gli altri 3 casi riguardano sconcordanze delle reazioni intradermiche con quella sottocutanea.

La reazione Ghedini-Weinberg quindi risultando positiva nella minoranza dei casi, si dimostra come mezzo di indagine di sensibilità inferiore a quella degli altri metodi e sta ad indicare che è più frequente nella echinococcosi umana la comparsa di uno stato di allergia cutanea, anzichè la produzione e presenza nel siero di sostanze capaci di fissare il complemento. Infatti mentre la reazione di Ghedini-Weinberg mi ha dato una percentuale di risultati positivi del 43 %, le reazioni intradermiche e sottocutanea hanno avuto complessivamente l'85 % di risultati positivi. Il che conferma pienamente il rilievo già fatto dal Pontano sulla diversa positività delle varie reazioni.

Passando ora all'esame del comportamento della reazione sottocutanea del Pontano essa è stata 9 volte positiva; 12 volte negativa, avvicinandosi nel suo comportamento alla reazione di Ghedini-Weinberg con identica percentuale di casi positivi. (43 %).

Il vario comportamento delle reazioni intradermiche (precoce o tardiva), di quella sottocutanea e di quelle di Ghedini-Weinberg è riassunto nella sottostante tabella.

Reazioni concordanti		Reazioni discordanti					
Intradermo + Sottocutaneo + Ghedini-Weinberg +	Intradermo — Sottocutaneo — Ghedini-Weinberg —	Intradermo + Sottocutaneo + Ghedini-Weinberg —	Intradermo + Sottocutaneo — Ghedini-Weinberg —	Intradermo — Sottocutaneo + Ghedini-Weinberg +	Intradermo — Sottocutaneo — Ghedini-Weinberg +	Intradermo + Sottocutaneo — Ghedini-Weinberg +	Intradermo — Sottocutaneo + Ghedini-Weinberg —
6	3	3	6	—	—	3	—
Totale N. 9		Totale N. 12					

Più importante e mi sembra di non lieve interesse è l'esame della reazione intradermica nelle sue due fasi, quella precoce e quella tardiva, poichè il risultato ottenuto nelle prove da me eseguite richiama l'attenzione sulla fase

precoce dimostrandone insieme con la sua maggiore sensibilità il tutt'altro che lieve valore nella pratica.

Come si rileva dai risutati esposti se l'intradermoreazione manifestatasi con la sua fase precoce si è successivamente sviluppata con le modalità descritte dal Casoni e dal Pontano indicate col nome di reazione tardiva; è stato per altro a me frequente osservare la presenza della reazione precoce senza che ad essa facesse seguito quella tardiva. Anzi in un solo caso ho avuto positiva la sola intradermoreazione tardiva e insieme con questa la sottocutanea, mentre negativa era stata quella precoce. Negli altri casi nei quali la reazione intradermica ha avuto esito positivo (in tutto 18) si sono verificate tanto la reazione precoce che quella tardiva o soltanto quella precoce. E mentre la reazione precoce è stata ben manifesta in 18 casi cioè nell'85,7 %, quella tardiva presente solo in 10 casi ha dimostrato la percentuale del 48 %.

Inoltre usando liquido cistico umano anzichè liquido cistico di montone in due casi ho potuto mettere in evidenza una netta reazione precoce, mentre tutte le altre reazioni comunque praticate erano state negative. Di più in questi due casi si poteva provocare la stessa reazione precoce usando anche soltanto cc. 0,10 di liquido cistico umano.

Come risulta da quanto ho precedentemente notato circa il comportamento dell'intradermoreazione con liquido cistico umano nei soggetti indenni da idatidosi, ho avuto bensì in essi 5 reazioni positive evidenti, ma queste stesse non erano provocabili altro che con dosi di cc. 0,30 o superiori e non con la dose di cc. 0,10. Non credo quindi si possa in questi due casi trattarsi di reazione aspecifiche determinate dal liquido cistico umano in portatori di cisti di echinococco e indipendentemente dalla presenza della cisti stessa, má piuttosto di vera e propria reazione specifica, e ciò in considerazione oltre che della qualità particolare del liquido impiegato, della dose di esso sufficiente a provocare la reazione.

L'osservazione degli autori che hanno studiato il comportamento delle reazioni biologiche nella echinococcosi umana, ed in accordo con essi quanto ho potuto io stesso nei casi riportati riscontrare sembra permettere di affermare che tanto la deviazione del complemento quanto le reazioni intradermiche rivestono quei caratteri di specificità che possono dare valore assoluto all'esito positivo delle reazioni stesse. È ciò esattamente conforme al vero o esistono casi per quanto rari, che possono infirmare questo concetto?

Nei riguardi della deviazione del complemento sembra che eccezionalmente sia stato riscontrato risultato positivo in casi di tumori, e, a mia conoscenza tre sono le osservazioni comparse in proposito, e precisamente una citata dal Pontano, riferentesi ad un caso di ipernefroma, l'altra resa nota da Cottin e Salaz nel 1923 relativa ad un caso di tumore del fegato, la terza pubblicata da Ithurrat e Calcagno nel 1923 e riguardante un tumore maligno.

Per quanto concerne l'intradermoreazione credo utile riferire il caso seguente. Si trattava di un individuo in ottime condizioni generali di nutrizione e sanguificazione nel quale in base a criteri semeiologici e clinici fu posta la diagnosi di echinocco del fegato. Le reazioni biologiche avevano dato i seguenti risultati: intradermoreazione precoce con liquido cistico umano intensamente

positiva; tardiva negativa: sottocutanea reazione negativa; reazione di Ghedini-Weinberg negativa, eosinofilia 5 %.

Non fu eseguita la puntura esplorativa, ma fu consigliato l'intervento operativo in base al quale si potè constatare che si trattava di un epitelioma del fegato.

Nel lavoro già citato di Ithurrat e Calcagno è riportata l'osservazione di un caso nel quale la deviazione del complemento e l'intradermoreazione intensamente positive e l'eosinofilia di grado elevato avevano portato la diagnosi di echinococco, mentre l'atto operatorio stabilì trattarsi di tumore maligno. I due autori suddetti osservano a tale proposito che si poteva anche supporre che contemporaneamente esistesse una cisti di echinococco in qualche parte dell'organismo sfuggita ai comuni metodi di esami.

Onde, tanto per la reazione di Ghedini-Weinberg, quanto per i'intradermoreazione è dimostrato che dette reazioni possono essere o tutte positive o l'una positiva, l'altra negativa in casi nei quali, e l'esame clinico più accurato e l'esplorazione operatoria non permettono di rilevare la presenza di una cisti di echinococco ma bensì quella di un neoplasma. Data la rarità di questi casi che sembrerebbero infirmare la specificità assoluta delle suddette reazioni, si può forse essere autorizzati a pensare come Ithurrat e Calcagno che oltre il tumore riscontrato nei casi riferiti esistesse, senza dare sintomi di sè, in qualche parte dell'organismo una cisti di echinococco? Perchè tale ipotesi potesse essere convenientemente sostenuta occorrerebbe che almeno per uno di quei casi fosse stata eseguita l'autopsia con la più minuziosa ricerca in ogni organo e tessuto e che essa avesse realmente dimostrata l'esistenza di una cisti di echinococco. Se una tale evenienza si fosse verificata le due reazioni potrebbero veramente assumere un tale valore di specificità da farle considerare superiori a tutte le altre reazioni biologiche note.

Sino a che quindi non sia dato ottenere un controllo anatomo-patologico non passibile di critica alcuna a quelle reazioni positive che non trovano una adeguata conferma nelle risultanze cliniche o nell'esplorazione chirurgica, dobbiamo ammettere che pure riscontrandosi nella grande maggioranza dei casi una netta e precisa rispondenza fra il risultato delle indagini semeiologiche e quello delle ricerche di laboratorio, esistono dei casi veramente rari nei quali le reazioni biologiche indirizzate a porre in evidenza sostanze devianti li complemento o fenomeni di allergia cutanea possono trarre in inganno e far volgere il giudizio diagnostico verso l'echinococcosi, mentre può trattarsi di altra affezione. E ciò può essere tanto più facile quando, come nel caso di nostra osservazione sopra riferito, si riscontri una di quelle affezioni che per elementi anamnestici, semeiologici e clinici può di per sè suggerire il concetto di una cisti di echinococco.

Allo stato attuale quindi delle nostre conoscenze non si può parlare di specificità assoluta della reazione di Ghedini-Weinberg e di quelle intradermiche, ma soltanto di una spiccata specificità relativa.

Altro punto da prendere in considerazione è quello relativo alla sensibilità della intradermoreazione ed i risultati recentemente resi noti dal Marcialis con una elevata percentuale di reazioni negative in casi certi di cisti di echi-

nococco e quindi in parte discordanti con quanto dagli altri era stato fin'ora osservato, richiamano l'attenzione sulle cause alle quali attribuire tale evenienza, e sembrano togliere non poco valore pratico alla reazione stessa.

Tutti coloro che si sono occupati dell'argomento hanno potuto constatare che tanto le prove intradermiche e sottocutanee, quanto la reazione di Ghedini-Weinberg possono essere tutte negative in casi certi di cisti di echinococco, senza che possano essere invocate a chiarire tali risultati negativi quelle cause che in altri casi sembrano le più probabili. Già Casoni e poi anche Luridiana hanno sostenuto che in certi casi si possa trattare di uno stato di ananafilassi, ma a tale concetto non si accorda il Pontano sia perchè le reazioni possono persistere positive e invariate o quando la cisti perduri da lungo tempo o quando sia avvenuta la rottura della cisti, o dopo l'atto operatorio, o dopo iniezioni vaccinanti sia col metodo Besredka, sia mediante dosi massive. Circa la persistenza della positività delle reazioni intradermiche sembrava eccezionale il caso riportato da Testi e Zoli, di reazioni positive 8 anni dopo l'intervento operativo, ma il Botteri ha osservato comportamento identico persino 22 anni dopo l'operazione. Fra i casi da me studiati ne figura uno (V. N. 16) riguardante un malato che 10 anni avanti era stato operato di cisti di echinococco del fegato. Delle prove biologiche istituite, soltanto l'intradermoreazione precoce risultò positiva nettamente sia con liquido cistico di montone che con liquido cistico umano. L'infermo fu successivamente sottoposto ad intervento chirurgico per colecistite e non fu rilevata presenza di alcuna cisti di echinococco nel fegato, nè le varie indagini cliniche avevano potuto far sorgere il sospetto si trattasse di echinococcosi di altri organi. Non una osservazione sola quindi, ma almeno 3 portano a pensare che l'allergia cutanea possa nell'echinococcosi persistere a lungo anche per molti anni. Inoltre nel caso N. 13 da me riferito si trattava di una donna affetta da cisti di echinococcosi del polmone destro (lobo superiore). La diagnosi fu accertata oltre che semeiologicamente e con l'indagine radiologica, anche con la puntura evacuatrice, e confermata da intradermoreazione positiva soltanto con liquido cistico umano e nella fase precoce. Dopo circa due mesi, avvenne la rottura spontanea della cisti, ed il risultato delle prove biologiche fu identico a quello ottenuto precedentemente. Se non si ebbe un aumento dello stato di allergia cutanea, come alle volte è stato osservato, non si ebbe però nemmeno una scomparsa di esso. Questi fatti depongono in favore della ipotesi che la mancanza di reattività dell'organismo nei riguardi delle reazioni intradermiche non sia da mettere in rapporto con uno stato ananafilattico. Altro argomento invocato per spiegare la mancanza di reazione in casi indubbi di idatidosi è quello della suppurazione della cisti stessa e specialmente quando la suppurazione sia stata precoce, non tanto perchè per la morte della cisti non si sia potuto verificare un sufficiente passaggio di sostanze sensibilizzanti nell'organismo malato, quanto per le modificazioni che il processo suppurativo in sè può determinare nell'organismo o diminuendo i poteri di reattività e quindi la formazione di anticorpi speciali, o eventualmente per meccanismo non noto certo, ma che si può logicamente pensare esista, determinando la scomparsa di quelle sostanze a valore di anticorpi già presenti nel siero. E che tale ipotesi possa essere enunciata è suffragato dalle osservazioni

molteplici riguardanti le variazioni riscontrate sulla presenza di agglutinine, sulla reazione alla tubercolina e sulle sostanze devianti il complemento nella sierodiagnosi della sifilide durante malattie infettive intercorrenti, o come può avvenire per la reazione di Wassermann indipendentemente da qualsiasi causa infettiva ed all'infuori di qualsiasi trattamento curativo.

La produzione di anticorpi specifici per un determinato antigene, e il potere di reagire con fenomeni cutanei all'azione dello stesso antigene introdotto nel derma, non dipendono soltanto dalla quantità e qualità dell'antigene sensibilizzante, ma certamente dall'organismo stesso sul quale cause infettive o tossiche, cause di ordine chimico e fisico-chimico possono, attraverso modalità a noi ancora ignote, determinare tali perturbamenti di tutte le più intime e delicate funzioni immunitarie da provocare uno stato di anergia cui segue l'attenuazione o la scomparsa di quelle sostanze alle quali sono le suddette reazioni strettamente legate.

Fra i 21 malati da me presi in esame, in due casi si trattava di cisti suppurata, come si potè controllare al tavolo operatorio e mentre nell'uno (N. 15) tutte le reazioni furono nettamente ed intensamente positive, nell'altro (N. 11) esse risultarono negative all'infuori dell'intradermoreazione. Altra causa probabile per spiegare i risultati negativi è quella rappresentata dalla particolare costituzione e impermeabilità della parete cistica, poco atta a permettere scambi continui fra l'interno della cisti ed i tessuti circostanti; e con molta verosimiglianza anche l'età della cisti stessa, potendo in alcune circostanze forse la sensibilizzazione avvenire molto lentamente.

Però se queste sono le cause dalle quali si è cercato di far dipendere i risultati negativi rilevati in malati di echinococcosi, esistono certamente alcuni casi per i quali queste ragioni sembrano insufficienti e non conformi a quanto in essi si può osservare. Così fra i casi riferiti dal Marcialis ne figurano quattro con reazione intradermica negativa, nei quali si poteva stabilire che la cisti datava da lungo tempo, che le condizioni generali degli infermi erano ottime, che le cisti non erano suppurate, che la parete non era nè spessa, nè calcificata, e che mancavano alterazioni particolari a carico del pericistio. È appunto in base a questi rilievi, che il Marcialis crede opportuno osservare come il valore pratico della prova del Casoni sia piuttosto scarso e ritiene che i risultati negativi siano in rapporto con la scarsa attività antigena delle cisti e dei suoi costituenti.

Riepilogando i risultati che io ho potuto constatare, su 21 casi di cisti di echinococco accertata, l'intradermoreazione è stata postiva 18 volte, quando per essa si tenga conto e della fase precoce e di quella tardiva, mentre la percentuale di risultati positivi si abbassa notevolmente, come già ho notato, quando, si prende in esame la sola reazione tardiva.

Ciò porterebbe alla conclusione che la reazione del Casoni, considerata, come ha posto in evidenza il Pontano, anche nella sua manifestazione precoce, dimostra una netta sensibilità e si presenta quindi notevolmente utile nella pratica.

Da quanto sono venuto osservando è certo che occorre nella valutazione dei risultati della prova intradermica bene tenere presente, di fronte alla even-

tualità di sole reazioni precoci positive, la possibilità di reazioni aspecifiche in soggetti indenni da echinococcosi quando si impieghi liquido cistico umano.

La sensibilità della intradermoreazione si presenta notevolmente spiccata quando si tenga calcolo anche della fase precoce, e ancor più quando si usi liquido cistico umano. Per altro a tale aumento della sensibilità della reazione stessa corrisponde una lieve diminuzione della specificità; diminuzione di specificità che può essere ritenuta più come apparente che reale, quando si abbia cura di saggiare la reazione a liquido umano con dosi minime (0,10).

Ma tenendo presente che, come avviene per tutte le reazioni biologiche, è necessario non considerare il risultato della reazione isolatamente a sè, ma in rapporto ed in confronto al complesso dei dati che tutti gli altri metodi di indagine semeiologici e clinici pongono in rilievo nell'esame di ogni singolo malato, non sembra che all'insieme di questo metodo di indagine venga tolto alcunchè del suo valore pratico.

L'insieme dei fatti riferiti porta alle seguenti considerazioni:

Anzitutto la produzione negli ammalati di idatidosi di sostanze fissatrici del complemento è poco frequente, verificandosi soltanto all'incirca nella metà dei casi. Più facile ed in una percentuale più elevata è possibile mettere in evidenza quello stato particolare di allergia cutanea che costituisce la base su cui riposano le reazioni intradermiche e sottocutanee.

Di queste ultime le reazioni intradermiche si dimostrano specifiche in altissimo grado quando sia tenuto debito conto delle dosi impiegate, e più sensibili di quella sottocutanea.

La reazione intradermica precoce del Pontano che a me ha fornito un'alta percentuale di risultati positivi (80 %) si presenta per la sua immediata insorgenza appena avvenuta l'iniezione, per i suoi caratteri che la fanno assomigliare spiccatamente ad un pomfo di urticaria, per la sua evidenza anche con dosi minime (cc. 0.10) come la più chiara espressione della allergia anafilattica della cute.

Se per il comportamento della reazione ha la maggiore importanza lo stato di sensibilizzazione dell'individuo, occorre tenere presente che non senza influenza è la natura biologica del liquido cistico impiegato, e che alcuni casi a reazioni negative di fronte a liquido cistico di montone, reagiscono invece positivamente anche a dosi minime di liquido cistico umano.

Certamente la causa di questo comportamento risiede nell'insieme dei caratteri biologici del liquido cistico, ma allo stato attuale delle nostre conoscenze non ci è dato ancora di potere penetrare più a dentro nella spiegazione del fenomeno osservato.

CONCLUSIONI.

L'intradermoreazione del Casoni rappresenta un metodo di indagine specifico e di spiccata sensibilità per porre in evidenza l'allergia cutanea nei malati di idatidosi.

Nell'apprezzamento dei risultati è necessario tenere conto delle manifestazioni precoci mancando queste raramente e costituendo alle volte da sole tutta la reazione.

L'intradermoreazione deve essere eseguita con liquidi cistici di varia provenienza, e possibilmente con liquido cistico umano, dipendendo spesso il risultato di essa dalla natura biologica del liquido usato.

La sottocutaneo-reazione e la reazione di Ghedini-Weinberg, pure essendo specifiche, hanno valore pratico minore della intradermoreazione per il numero scarso di risultati positivi.

Resta confermata la possibilità di una sensibilizzazione sperimentale di soggetti sani, con iniezioni ripetute di liquido cistico. Lo stato di allergia cutanea così conferito può manifestarsi però anche solo tardivamente.

Ottobre 1923.

BIBLIOGRAFIA.

BOIDIN e LAROCHE. Presse Médicale, 1910, n. 36.
BOTTERI N. J. Wien. Klin. Wochen., Bd. 35, n. 21, 1922.
CHAUFFARD, LAROCHE, BOIDIN. Compt. ren. Soc. Biol., 1919.
CASONI. Folia Clinica, Chimica e Micrologica, vol. IV, fasc. 3, 1912.
COTTIN e M. SALAZ. Archiv. des Mal. de l'App. Digéstif et de la Nutrition, 1923, n. 1.
DE SANDRO D. Riforma Medica., 1912, n. 28, p. 313.
GASBARRINI. Policlinico, Sez. Medica, fasc. XII, 1919.
GHEDINI G. Ann. dell'Istituto Maragliano, 1913, vol. VII, p. 133.
HERTZ R. Deut. med. Wochen., 1912, n. 38, p. 1418.
HAHN BENNO. Münch. med. Wochen., n. 59, p. 1483.
ITHURRAT e CALCAGNO. Presse médicale, 1923, n. 71, p. 765.
LURIDIANA P. Policlinico, Sez. pratica, 1920, n. 18.
ID. Policlinico, Sez. pratica, 1921, n. 2.
LURIDIANA P. e BACCHI. Folia Medica, 1922, n. 10, p. 309.
MANASSEI C. Riforma medica, 1923, n. 16.
MARCIALIS G. Minerva medica, 1923, n. 16, p. 534.
PARISOT J. e P. LIMONIN. Comp.-rend. Soc. de Biol., 1920, vol. 83, n. 6, p. 151.
ID., ID. Comp.-rend. Soc. de Biol., 1920, vol. 83, n. 11, p. 362.
PESCI ERNESTO. Riforma medica, 1921, n. 7.
PONTANO T. Policlinico, Sez. Medica, 1920, n. 11.
PUNTONI V. Bollettino delle Scienze mediche, Bologna, 1910.
RONCAGLIO G. Biochimica e Terapia sperimentale, 1923, n. 4, p. 167.
SONNTAG E. Brun's Beitr. Z. Klin. Chirurg., 1912, n. 82, p. 454.
THOMSEN, HUF, und MAGNUSEN. Berl. Klin. Woch., 1912, n. 49, p. 1183.
TESTI e ZOLI. Rivista Critica di Clinica Medica, 1919, n. 51.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal sen. prof. G. B. QUEIROLO.

La costante di Ambard nelle malattie infettive generali.

(Comunicazione fatta al 29° Congresso di Medicina Interna, Roma - Ottobre 1923).

Dott. ANTONIO BRUGI, assistente.

La costante ureo-secretoria di Ambard è stata oggetto di tanto studio, specialmente in questi ultimi anni, e di tante applicazioni in parecchi e svariati campi della medicina e della chirurgia, che ritengo del tutto inutile rifare la storia di essa e riassumere, sia pur brevemente, tutte quello che, più o meno favorevolmente, fu scritto dai diversi autori.

Passerò senz'altro ad esporre il piano di queste ricerche.

Sfogliando la letteratura, molto numerosa invero, comparsa dal 1910 ad oggi, si trovano scarsi e brevi cenni, talora discordi, sulla determinazione e sull'importanza pratica della costante ureo-secretoria nelle *malattie infettive generali*. Per questo motivo, ben sapendo come in tali malattie si abbia, quale sintomo abbastanza frequente, un'alterazione della funzione del rene, ma ritenendo anche che l'elemento febbre potesse venire in qualche modo a turbare i rapporti della secrezione ureica stabiliti dall'Ambard, iniziai alcune ricerche sulla costante e sul suo comportamento nelle diverse malattie infettive generali che mi capitavano all'osservazione nel Padiglione «Isolamento» di questa Clinica.

***

Mi sono servito, sia per il dosaggio dell'urea contenuta nel sangue, sia per il dosaggio dell'urea eliminata per le urine, dell'apparecchio del Segrè e delle tabelle annesse, dopo aver potuto constatare, da indagini fatte parallelamente con altri metodi, che i valori forniti da esse sono attendibilissimi. Per la dealbuminizzazione del siero mi sono servito dell'acido tricloroacetico al 20 %; per l'urina, del sottoacetato di piombo. I prelevamenti nei malati vennero eseguiti al mattino a perfetto digiuno, nel periodo in cui essi erano sottoposti a regime latteo assoluto e mentre si trovavano in pieno stato febbrile. La diagnosi, quando fu necessario, venne corredata d'indagini microscopiche e batteriologiche; in ogni soggetto fu sempre fatto l'esame completo delle urine e, contemporaneamente alla ricerca della costante ureo-secretoria, furono praticate anche altre prove per lo studio della funzionalità renale, in special modo quando sorgevano dei dubbi sul risultato dell'esperienza.

Espongo in un primo quadro i dati dell'azotemia, dell'azoturia e della costante nei soggetti che presentavano tutti i sintomi clinici e tutti i dati di laboratorio positivi per una lesione renale; in un secondo quadro invece i dati riguardanti i soggetti che non mostravano, sia basandosi sull'esame clinico, sia su indagini di gabinetto, alcuna modificazione nello stato della funzionalità renale.

In tutto i casi sommano a 78.

Le malattie potute studiare sono state le seguenti: *influenza, eresipela, meningite cerebro-spinale epidemica, tifo e paratifi, scarlattina, morbillo, pertosse, malaria, varicella, carbonchio, parotite epidemica, difterite e croup, febbri di natura intestinale, dissenteria, ittero infettivo, setticemia* (varie forme), *tetano*.

Ed incominciamo dando uno sguardo generale alle seguenti tabelle:

A) CASI A FUNZIONE RENALE LESA.

1. Influenza	Ur. = 0.61	D = 4.60	K = 0.37
2. Eresipela migrante	Ur. = 0.61	D = 10.37	K = 0.19
3. Meningite da diplococco	Ur. = 0.56	D = 5.60	K = 0.27
4. Tetano traumatico	Ur. = 0.52	D = 9.77	K = 0.17
5. Eresipela facciale	Ur. = 0.46	D = 16.20	K = 0.13
6. Setticemia streptococcica	Ur. = 0.67	D = 9.78	K = 0.28

7. Tifo (Eberth) . . . . Ur.=0.60 D=10.32 K=0.25
8. Influenza . . . . Ur.=0.65 D= 8.93 K=0.35
9. Setticemia streptococcica . . . . . . Ur.=0.60 D= 7.40 K=0.36
10. Eresipela migrante . . . . Ur.=0.58 D= 9.25 K=0.39
11. Influenza . . . . Ur.=0.57 D= 5.97 K=0.24
12. Influenza . . . . Ur.=0.58 D= 6.89 K=0.22
13. Setticemia diplococcica . . . . Ur.=0.65 D= 9.76 K=0.36
14. Eresipela facciale . . . . Ur.=0.55 D= 6.17 K=0.26
15. Eresipela traumatica . . . . Ur.=0.60 D= 6.54 K=0.16
16. Tifo (Eberth) . . . . Ur.=0.63 D= 8.93 K=0.34
17. Tifo (Eberth) . . . . Ur.=0.55 D= 9.89 K=0.47
18. Ittero infettivo . . . . Ur.=1.52 D=10.18 K=0.63
19. Setticemia streptococcica . . . . . . Ur.=0.56 D= 9.59 K=0.24
20. Scarlattina . . . . Ur.=0.55 D= 7.58 K=0.31
21. Setticemia streptococcica . . . . . . Ur.=0.52 D= 6.06 K=0.20
22. Scarlattina . . . . Ur.=0.65 D= 7.06 K=0.48
23. Tetano traumatico . . . . Ur.=0.61 D= 5.97 K=0.32
24. Tifo (Eberth) . . . . Ur.=0.57 D= 6.16 K=0.25
25. Meningite da meningococco . . . . Ur.=0.58 D= 7.08 K=0.47
26. Eresipela facciale . . . . Ur.=0.59 D= 6.46 K=0.30
27. Meningite da diplococco . . . . . . Ur.=0.70 D= 5.60 K=0.46
28. Eresipela migrante . . . . Ur.=0.51 D= 7.44 K=0.26
29. Influenza . . . . Ur.=0.54 D= 6.42 K=0.27
30. Sepsi da coli . . . . Ur.=0.53 D= 6.15 K=0.24
31. Sepsi da pneumococco . . . . Ur.=0.58 D= 9.87 K=0.32
32. Ittero infettivo . . . . Ur.=0.56 D= 7.09 K=0.46
33. Setticemia da stafilococco . . . . . Ur.=0.67 D= 5.62 K=0.35
34. Scarlattina . . . . Ur.=0.71 D= 8.14 K=0.42
35. Tifo (Eberth) . . . . Ur.=0.65 D= 6.78 K=0.43
36. Eresipela facciale . . . . Ur.=0.68 D= 7.34 K=0.30
37. Influenza . . . . Ur.=0.50 D= 9.98 K=0.27

B) CASI A FUNZIONE RENALE INTEGRA.

1. Influenza . . . . Ur.=0.49 D=18.49 K=0.19
2. Influenza . . . . Ur.=0.42 D=24.08 K=0.11
3. Malaria intermittente terzana . . . Ur.=0.40 D=20.45 K=0.11
4. Influenza . . . . Ur.=0.38 D=29.88 K=0.08
5. Influenza . . . . Ur.=0.40 D=12.06 K=0.16
6. Influenza . . . . Ur.=0.40 D=18.44 K=0.13
7. Varicella . . . . Ur.=0.41 D=25.65 K=0.08
8. Paratifo B . . . . Ur.=0.29 D=17.64 K=0.07
9. Tifo (Eberth) . . . . Ur.=0.40 D=21.76 K=0.10
10. Morbillo . . . . Ur.=0.44 D=13.14 K=0.17
11. Varicella . . . . Ur.=0.35 D=21.04 K=0.17
12. Malaria intermittente quotidiana . . Ur.=0.45 D=13.74 K=0.19
13. Tifo (Eberth) . . . . Ur.=0.33 D=17.53 K=0.09
14. Parotite epidemica . . . . Ur.=0.39 D=14.21 K=0.14
15. Influenza . . . . Ur.=0.20 D=16.95 K=0.09
16. Difterite . . . . Ur.=0.40 D=10.04 K=0.13
17. Pertosse . . . . Ur.=0.22 D=10.34 K=0.07
18. Meningite da meningococco . . . . Ur.=0.49 D=10.03 K=0.17
19. Influenza . . . . Ur.=0.36 D= 8.29 K=0.17
20. Influenza . . . . Ur.=0.45 D=10.68 K=0.16
21. Parotite epidemica . . . . Ur.=0.32 D=16.68 K=0.10

22. Influenza	Ur.=0.38	D=11.19	K=0.13
23. Meningite da meningococco	Ur.=0.41	D=18.51	K=0.12
24. Paratifo B	Ur.=0.52	D=17.29	K=0.16
25. Croup	Ur.=0.25	D=21.76	K=0.07
26. Febbri di natura intestinale	Ur.=0.41	D=18.31	K=0.11
27. Tifo (Eberth)	Ur.=0.45	D=15.77	K=0.16
28. Febbri di natura intestinale	Ur.=0.23	D=15.13	K=0.12
29. Paratifo B	Ur.=0.43	D=10.01	K=0.13
30. Parotite epidemica	Ur.=0.43	D=15.16	K=0.14
31. Parotite epidemica	Ur.=0.30	D=19.14	K=0.09
32. Carbonchio	Ur.=0.41	D=18.14	K=0.15
33. Morbillo	Ur.=0.47	D=13.64	K=0.14
34. Malaria intermittente terzana . . .	Ur.=0.47	D=15.67	K=0.15
35. Pertosse	Ur.=0.39	D=22.46	K=0.10
36. Dissenteria da ameba coli	Ur.=0.47	D=15.69	K=0.15
37. Dissenteria da ameba coli	Ur.=0.38	D=11.41	K=0.15
38. Difterite	Ur.=0.34	D=12.78	K=0.11
39. Dissenteria da ameba coli	Ur.=0.34	D=15.99	K=0.11
40. Tetano traumatico	Ur.=0.45	D=19.89	K=0.13
41. Influenza	Ur.=0.25	D=17.98	K=0.10

Dall'esame dei diversi risultati, scaturisce un fatto di notevole interesse e cioè, in tutte le malattie infettive generali prese in esame, presentassero o no una lesione del rene, si sono ottenuti, salvo in due o tre casi, dei valori superiori alla norma.

Secondo i principî di Ambard questo starebbe a dimostrare una insufficienza dell'emuntorio renale.

In tutti i casi in cui i sintomi clinici e le indagini di laboratorio autorizzavano a far diagnosi d'insufficienza renale, riferibile ad un'alterata funzionalità del viscere, trattandosi anche di casi molto gravi e seguiti nella maggior parte da decesso, un valore anche elevato di Ur e di K era pienamente spiegato dalla profonda lesione del rene. Ma nei casi a funzione renale integra, come spiegare un valore di Ur e di K superiore alla norma?

Ammettere senz'altro un'insufficienza renale sull'unico dato della costante ureo-secretoria, parlando di lesioni del rene così delicate da potersi solo mettere in evidenza con il suo mezzo o ritenendo trattarsi di una ipopermeabilità alle scorie azotate da parte del filtro renale leso dal processo acuto infettivo, in una parola accettare una delle tante ipotesi emesse, non mi sembravano spiegazioni sufficienti. Bisognava cercare una ragione più intima che meglio chiarisse questo comportamento di K.

Nei soggetti pertanto a funzione renale integra, osservando il decorso delle temperature e delle costanti, si è potuto rilevare un andamento pressochè parallelo dei valori di T e di quelli di K. Riassuntivamente la temperatura e la costante così hanno oscillato:

T.=39°-40°	K=0.19-0.16
T.=39°-38°	K=0.15-0.11
T.=38°-37°	K=0.10-0.07

La tabella seguente dimostra ancora più chiaramente questo parallelismo.

Caso	T	K	Caso	T	K
1.	39.6	0.19	29.	38.1	0.13
12.	39.6	0.19	28.	38.0	0.13
10.	39.8	0.17	40.	38.1	0.13
11.	39.5	0.17	23.	38.0	0.12
18.	39.0	0.17	2.	38.0	0.11
19.	39.8	0.17	3.	38.0	0.11
5.	39.7	0.16	26.	38.0	0.11
20.	39.7	0.16	38.	38.0	0.11
24.	39.0	0.16	39.	38.0	0.11
27.	39.0	0.16	21.	38.0	0.10
36.	38.6	0.15	41.	37.9	0.10
37.	38.7	0.15	9.	37.9	0.10
34.	38.7	0.15	35.	37.5	0.10
14.	38.5	0.14	16.	37.6	0.09
30.	38.2	0.14	13.	37.5	0.09
32.	38.2	0.14	31.	37.4	0.09
33.	38.4	0.14	7.	37.5	0.08
6.	38.4	0.14	4.	37.5	0.08
15.	38.0	0.13	8.	37.2	0.07
22.	38.0	0.13	17.	37.0	0.07
			25.	37.0	0.07

Non solo; ma v'è di più. Mentre nei casi a funzione renale lesa si ebbero anche in periodo di convalescenza e di apiressia dei valori di K superiori alla norma e questo comportamento durò fintantochè potè essere dimostrata un'insufficienza del rene, nei casi invece a funzione integra si ottennero dei valori oscillanti intorno a 0.08-0.06 non appena l'ammalato entrava in convalescenza e la temperatura si faceva normale. Già Achard e Feuillé avevano accennato a questo fatto nello studiare l'azotemia in qualche malattia; in un polmonitico ad es. l'urea era discesa con la crisi da 0.96 a 0.14 e la costante da 0.27 a 0.04. In malati con sintomatologia d'insufficienza renale gli AA. notarono invece un aumento del tasso ureico del sangue ed il ritorno alle condizioni normali dell'urea soltanto con il ristabilrsi della funzionalità renale.

Citerò qualche esempio che valga a spiegare meglio questo concetto, senza riprodurre tutte le indagini fatte.

A) CASI A FUNZIONE RENALE LESA

Caso	In periodo acuto			In convalescenza ed apiressia		
1.	Ur.=0.61	D=4.60	K=0.37	Ur.=0.60	D= 6.78	K=0.34
5.	Ur.=0.56	D=9.78	K=0.13	Ur.=0.45	D=10.81	K=0.14
15.	Ur.=0.50	D=6.54	K=0.16	Ur.=0.48	D= 8.98	K=0.15
22.	Ur.=0.65	D=7.06	K=0.48	Ur.=0.61	D= 8.79	K=0.45
26.	Ur.=0.59	D=6.46	K=0.30	Ur.=0.45	D= 7.59	K=0.22
28.	Ur.=0.51	D=7.44	K=0.26	Ur.=0.52	D= 7.89	K=0.21
29.	Ur.=0.54	D=6.42	K=0.27	Ur.=0.54	D= 7.16	K=0.26
30.	Ur.=0.53	D=6.15	K=0.24	Ur.=0.51	D= 6.89	K=0.25
34.	Ur.=0.71	D=8.14	K=0.42	Ur.=0.67	D= 9.78	K=0.40

B) CASI A FUNZIONE RENALE INTEGRA.

Caso	In periodo acuto			In convalescenza ed apiressia		
1.	Ur.=0.49	D=18.49	K=0.19	Ur.=0.32	D=23.54	K=0.09
5.	Ur.=0.40	D=12.06	K=0.16	Ur.=0.23	D=24.67	K=0.08
16.	Ur.=0.40	D=10.04	K=0.13	Ur.=0.21	D=19.18	K=0.08
22.	Ur.=0.38	D=11.19	K=0.13	Ur.=0.22	D=23.19	K=0.07
29.	Ur.=0.43	D=10.01	K=0.13	Ur.=0.30	D=19.30	K=0.08
33.	Ur.=0.47	D=13.64	K=0.14	Ur.=0.26	D=24.18	K=0.09
36.	Ur.=0.47	D=15.69	K=0.15	Ur.=0.24	D=20.51	K=0.08
37.	Ur.=0.38	D=11.41	K=0.15	Ur.=0.27	D=21.78	K=0.07
40.	Ur.=0.45	D=19.89	K=0.10	Ur.=0.34	D=23.79	K=0.07

L'ipotesi adunque della possibile influenza dell'elemento febbre sul valore della costante nelle malattie infettive generali mi sembra sufficientemente dimostrata. Quasi certamente il meccanismo del perturbamento derivante da febbre potrebbe risiedere in un aumento di produzione d'urea; la febbre verrebbe così a stabilire uno stato d'insufficienza relativa della funzione secretoria del rene.

Con questo ho voluto porre in evidenza un fattore di cui bisogna tener conto nell'interpretazione di K, senza voler negare ad altri elementi la loro parte. Intendo alludere all'elemento infezione già notevole di per sè, alle crisi urinarie, alle turbe circolatorie, alle modificazioni del sangue, specialmente in riguardo della viscosimetria e della pressione, (Condorelli), così note nel decorso dei processi infettivi, le quali cause, sommate tutte insieme, vengono certamente a modificare il valore della costante ureo-secretoria, abbassato sotto la norma secondo alcuni (Achard e Leblanc), elevato oltre la norma secondo altri (Quadri e Sandri). Questa diversità di risultato viene a dimostrare anche che quanto più ci si allontana dalle condizioni di stabilità fisiologica, tanto più sono facili ad aversi modificazioni del valore di K e tanto più numerose le cause di errore.

Dalle diverse esperienze fatte, che non sono troppo numerose in verità, ma che raggiungono una cifra sufficiente per autorizzare qualche conclusione, mi sembra poter senza tema concludere nel modo seguente:

Nelle malattie infettive generali, sia che in esse si constati o no un'alterata funzione renale, la costante ureo-secretoria di Ambard, ricercata nel periodo acuto, presenta dei valori superiori alla norma.

In periodo di convalescenza e di apiressia si osserva invece un diverso comportamento di K e cioè nei soggetti a funzione renale lesa, essa mantiene dei valori superiori al normale finchè è dimostrabile un'insufficienza del rene, mentre nei soggetti a funzione renale integra la costante ritorna ad oscillare nei limiti fisiologici. Così l'azotemia.

È da ritenere che l'elemento febbre sopratutto venga a produrre delle alterazioni nel metabolismo organico determinando un aumento di urea nel sangue ed un'equivalente eliminazione d'urea per le urine: eliminazione relativamente insufficiente, onde una ritenzione d'urea.

Nella determinazione e sopratutto nella interpretazione della costante di Ambard nelle malattie infettive generali, occorre sempre tener presente questo

fatto per non incorrere in qualche errore, quando si voglia formolare un giudizio sullo stato dell'emuntorio renale. Per modo che la ricerca della costante di Ambard per lo studio della funzionalità renale, non può fornire in queste malattie quei dati così utili e così suggestivi che invece fornisce nelle forme mediche e chirurgiche del rene.

Luglio, 1923.

III.

Reparto Isolamento del Policlinico Umberto I
diretto dal prof. T. Pontano, medico primario

La reazione di Schick nelle malattie esantematiche.

Dott. Raimondo Doria, assistente effettivo.

La reazione di Schick ha ormai acquistato una salda reputazione nel rivelare i soggetti recettivi all'infezione difterica, e, specialmente per gruppi numerosi di individui, è preferibile ai metodi più esatti, ma più lunghi e complicati di Römer, di Zingher di Kellogg, i quali dosano l'antitossina nel siero del paziente, mescolando questo siero in varie proporzioni con la tossina, e praticando intradermoreazioni nella cavia nuova con le varie miscele, onde conoscere la quantità di siero che neutralizza la nota dose escara (Limennekrose) di una tossina di titolo noto. Con una buona tecnica i risultati dubbi della R. di Schick si riducono a circa il 5 %, il che, per la profilassi di vaste riunioni di persone ha poca importanza, poichè lieve è l'inconveniente del considerare positive anche le reazioni dubbie. Però per ridurre a tale minimo i risultati incerti occorre aver presenti tutte le possibili cause di errore e non trascurare nessun accorgimento di tecnica. Converrà quindi adoperare possibilmente una tossina ad alto titolo, onde ridurre al minimo la quantità di brodo e di proteidi batterici contemporaneamente iniettati; converrà scartare i campioni di tossina che risultassero eventualmente inquinati da altri germi (cosa che talora accade quando la tossina viene spedita in flaconi tappati anzichè chiusi alla lampada), perchè, anche filtrandoli, dei proteidi batterici potrebbero passare nel filtrato e dare pseudoreazioni; la tossina deve essere conservata in ghiacciaia onde mantenerne possibilmente inalterato il titolo; è necessario che sia stabilizzata (preparata cioè da oltre un anno), e che venga diluita poco prima dell'uso perchè le diluizioni perdono rapidamente di titolo, e ad ogni modo, conviene periodicamente controllarne il titolo stesso. Non è indifferente la tecnica dell'iniezione, che deve essere esattamente intradermica, e va fatta con ago finissimo, perchè si può avere una pseudoreazione traumatica, però fugace, che scompare entro le 24-48 ore, tanto più intensa quanto più grave fu il trauma; non è indifferente la quantità del liquido iniettato, onde alcuni preferiscono diluire la prescritta dose di 1/50 di D. M. L.

in 1/10 cc. di soluzione fisiologica anzichè in 2/10; è bene evitare aggiunte di antisettici, perchè anche il fenolo e il tricresolo possono dare pseudoreazioni; bisogna evitare ogni irritazione cutanea nel luogo dell'iniezione, quindi non si useranno sostanze irritanti per la disinfezione della pelle, che basterà detergere con etere. Non occorre dire che va sempre praticata la prova di controllo con una diluizione di tossina scaldata a 75° per 5 minuti. Però talora possono aversi pseudoreazioni più intense con la tossina non riscaldata che con quella riscaldata, come è provato dal fatto che si può osservare con la tossina non riscaldata una intensa pseudoreazione, seguita da una reazione tipica, mentre sul controllo non si osserva che una lieve pseudoreazione.

A tutti questi dettagli di tecnica bisogna particolarmente badare quando si pratica la reazione di Schick in soggetti la cute dei quali è molto irritabile, come sono gli scarlattinosi e i morbillosi, onde ridurre al minimo gli errori di lettura, poichè non sempre basta il criterio del tempo per distinguere le pseudoreazioni dalle reazioni vere, e talora neanche quello della consecutiva desquamazione e pigmentazione. Di regola le pseudoreazioni raggiungono la massima intensità in 24 ore e declinano al 3° giorno, quindi scompaiono senza lasciare traccia di sè, mentre la reazione vera raggiunge la massima intensità in 48-72 ore, dando luogo, nei successivi 3-4 giorni ad una desquamazione furfuracea, e quindi ad una più o meno intensa pigmentazione brunastra che dura circa un mese; viene quindi consigliato di osservare la reazione dopo uno, tre e dieci giorni. Però talune pseudoreazioni presentano anche esse una desquamazione e una pigmentazione, che si possono qualche volta osservare anche sopra l'iniezione di tossina riscaldata, sebbene sempre in modica misura. Non si darà quindi valore ad una reazione che sembra debolmente positiva se il controllo presenta l'identico aspetto.

Recentemente E. Sergent, Béguet, Parrot, Lemaire, Verité, hanno osservato la cosidetta reazione paradossa, cioè una reazione più intensa con la tossina riscaldata che con quella non riscaldata; non mi sembra però che si possa escludere l'ipotesi di una pseudoreazione particolarmente intensa che si potrebbe in parte spiegare con la circostanza che la diluizione di tossina da riscaldare si prepara di solito leggermente più concentrata di quella che non si riscalda.

Sono ormai note e stabilite le percentuali di reazioni di Schick positive che si hanno nelle varie età, e, salvo lievi divergenze, sono confermate dagli autori di tutti i paesi. Così nel neonato si ha appena il 2-5 % di reazioni positive, a un mese il 30 %, a un anno il 50 %, da due a cinque anni intorno al 50-60 %, poi la percentuale va gradatamente diminuendo finchè verso i 15 anni è intorno al 30 % e a 40 anni è ridotta quasi a zero.

La dibattuta questione dell'immunità del neonato anche in confronto di madre o nutrice non immune, non è stata ancora esaurientemente risolta; si tende ad ammettere un'immunità congenita, placentare, che, per i poteri di assorbimento elettivi della placenta, può manifestarsi con un contenuto di antitossina maggiore nel sangue fetale che nel sangue materno; si ammette inoltre un'immunità trofogena, trasmessa col latte, ed un'immunità istogena, cioè

una scarsa recettività dei tessuti per la tossina difterica, come è provato dalla costatazione di reazioni di Schick negative in neonati privi di antitossina nel siero (V. Gröer e Kassowitz).

Quasi tutti coloro che hanno eseguita su vasta scala la reazione di Schick sopra infermi di varie malattie sono concordi nell'ammettere che nessuna di esse ha influenza sulla reazione nel senso di modificarne la percentuale di positività (Park-Zingher-Elizade); invece Modigliani ha osservato che durante le malattie infettive si può avere una diminuzione dell'immunità antidifterica, rivelata da una reazione positiva che ripetuta dopo la guarigione si mostrava meno intensa e talora negativa. Contemporaneamente si aveva però ipersensibilità verso le albumine eterogenee. Kolmer e Moshage hanno osservato che, mentre nei normali dopo una iniezione di siero antidifterico l'immunità passiva dura non meno di dieci giorni, e generalmente è del tutto scomparsa dopo circa quattro settimane, negli scarlattinosi è già scomparsa dopo 5 giorni nel 10 per cento degli infermi; ne deducono una maggiore suscettività degli scarlattinosi alla difterite. I loro infermi avevano da 2 e mezzo a 14 anni. Però osservando la tabella riportata da questi AA. non sembra che, dopo i primi 10 giorni, le medie si discostino sensibilmente dai normali. Riporto qui i loro dati:

Normali. Iniezione di 1250 U. I.					Scarlattinosi. Iniezione di 2500 U. I.				
Giorni trascorsi	Numero dei pazienti	Schick positiva	Schick negativa	% Schick positiva	Giorni trascorsi	Numero degli infermi	Schick positiva	Schick negativa	% Schick positiva
5	10	0	10	0	5	60	2	38	3
10	18	0	18	0	10	45	3	42	6
20	12	3	9	25	20	65	9	56	14
30	14	4	10	28	30	77	17	60	22
50	36	13	23	36	40	50	17	33	34
2 mesi	16	7	9	43	50	37	21	16	56
					oltre	28	19	9	68

Potrebbe quindi anche trattarsi di un'ipersensibilità della cute durante il periodo di esantema. Il fattore dell'ipersensibilità cutanea sembra pure essere in causa nelle osservazioni di Modigliani, dato che anche ad altri stimoli la cute rispondeva con una reazione flogistica esagerata. Ivi inoltre è da considerare l'effetto vaccinante che, secondo Caronia, ha talora la prima intradermoreazione, onde le seguenti si mostrano meno intense.

I. Renault e P. P. Levy che hanno eseguito la reazione di Schick in parecchi casi di malattie infettive varie si sono posti il problema se esistesse un'anergia cutanea verso la difterite nelle malattie infettive e particolarmente nel morbillo, analogamente all'anergia cutanea verso la tubercolina, verso la vaccinazione Jenneriana, e alla sospensione delle reazioni agglutinanti che in questa malattia di regola si osserva. Se vi fosse anergia verso la difterite, la reazione potrebbe da positiva divenire negativa, o restare negativa in ap-

parenza, e tuttavia il soggetto divenire suscettivo all'infezione ed eventualmente contrarla; oppure una Schick negativa diverrebbe positiva, conservando il suo significato di indice di recettività alla difterite. Nel primo caso la Schick diverrebbe un testimone infedele e non si potrebbe usare allo scopo di rivelare i suscettivi. Nelle loro ricerche gli AA. non hanno mai osservato questa *défaillance* della reazione, la quale ha sempre dato indicazioni attendibili. Riferisco in forma schematica i loro risultati:

Scarlattina 23 casi: Sck + undici (nessun portatore): nessuno ammalò di difterite. — Sck—dodici (1 portatore): nessuno ammalò di difterite.

Pertosse 12 casi: Sck + sei (1 portatore, che ammalò). — Sck—sei (nessun portatore, nessuno ammalò).

Pertosse + scarlattina, 3 casi, con Sck +, tra cui 1 portatore: nessuno ammalò.

Varicella 1 caso, Sck +, portatore: non ammalò.

Angina poltacea, 2 casi: Sck + 1, portatore di bacillo avirulento, non ammalò. — Sck—1, portatore di bacillo virulento, non ammalò.

Un caso di eresipela e due casi di parotite, con Sck —, non portatori, non ammalarono.

Su 42 casi di morbillo in vario stadio, 22 avevano R. di Sck positiva, tra cui un portatore che ammalò di difterite, e 20 avevano reazione di Sck negativa, tra cui due portatori che non ammalarono. Uno dei recettivi, non portatore, ammalò di difterite dopo 8 giorni.

Per consiglio e sotto la guida del prof. Pontano, primario del reparto, al quale esprimo il mio grato animo, ho eseguito la reazione di Schick in 39 casi di scarlattina, in 73 di morbillo, e, per controllo, in 20 pazienti ricoverati per angine difteriche, o sospette tali, onde portare un contributo alla conoscenza del comportamento della reazione di Schick nelle malattie esantematiche. In parecchi casi, come partitamente esporrò, ho ripetuto la reazione in convalescenza avanzata; ho inoltre in molti casi praticato contemporaneamente la cutireazione e l'intradermoreazione con la tubercolina vecchia.

Ricordo brevemente la tecnica seguita: ho adoperato tossina difterica dell'I. S. M., la cui D. M. L. era di cc. 0.03 come ho controllato all'inizio e poi di mese in mese. Durante il periodo delle esperienze (circa un anno) il titolo non diminuì sensibilmente. Le diluizioni con soluzione fisiologica erano praticate in modo da contenere 1/50 D. M. L. in cc. 0.10 per la tossina non riscaldata, e 1/40 D. M. L. in cc. 0.10 per la tossina riscaldata poi per 5 minuti a 75° pel controllo. Le diluizioni erano distribuite sterilmente in fiale chiuse alla lampada. Le rinnovavo di settimana in settimana, poichè, conservate in ghiacciaia, dopo tale periodo non perdono sensibilmente di titolo, come ho constatato, confrontando le diluizioni recenti e quelle di una settimana mediante intradermoreazione sull'addome depilato di cavie nuove e su pazienti con reazione di Schik positiva.

Per la cutireazione ho adoperato tubercolina vecchia diluita 1 : 3 con soluzione fisiologica: l'intradermoreazione alla tubercolina fu praticata con la stessa tubercolina diluita 1 : 5000 volta per volta da uno stock diluito 1 : 100

rinnovato ogni 15 giorni. Ne iniettavo ogni volta 1/20 cc. con una siringa tipo Luer graduata al ventesimo di cc. Eseguivo prima tutte le iniezioni di tossina difterica riscaldata, poi quelle di tossina non riscaldata, indi lavata abbondantemente la siringa con soluzione fisiologica sterile, quelle di tubercolina: in fine di ogni seduta la siringa era abbondantemente lavata con acqua, alcool, etere. La cute veniva detersa con etere. Le cutireazioni sono state praticate con l'estremo tagliente di un tubicino di vetro.

Ho considerato positiva la reazione di Schick quando al 3° giorno vi era una maculopapula di almeno cm. 1-1.5 di diametro, circondata da un alone rosso sfumato, e nei giorni seguenti era visibile una desquamazione e una pigmentazione brunastra, sottoponendo tuttavia a cauzione i rari casi in cui anche sul controllo si aveva una reazione consimile. Ho considerato positive le cutireazioni alla tubercolina quando davano luogo ad una papula di circa 1 cm. di diametro, persistente oltre le 48 ore.

L'intradermoreazione alla tubercolina di Mantoux fu considerata positiva quando dava luogo ad una maculo papula di almeno 1.5-2 cm. di diametro, persistente oltre le 48 ore, almeno come semplice ma evidente infiltrazione cutanea. Tali chiarimenti mi sembrano necessari, poichè, come ha osservato il Bastai ed altri, si ha talora dopo qualunque intradermoreazione una fugace e precoce reazione non specifica che si può manifestare anche in individui sanissimi e che confusa talora con la reazione tubercolinica vera, più tardiva, ha servito a torto di argomento contro la specificità della reazione tubercolinica stessa.

I risultati da me ottenuti sono i seguenti: Nei pazienti con sindrome di infezione difterica e con tampone faringeo o nasale positivo, non trattati, la reazione di Schick fu sempre positiva. Negli anginosi, non trattati con siero, con tampone negativo, la reazione di Schick fu generalmente negativa, e positiva in un solo caso, nel quale il manifestarsi della reazione non fu impedito dalla iniezione sottocutanea di 20 cc. di siero normale di cavallo praticata 8 ore dopo l'iniezione intradermica di tossina. In due casi di angina febbrile, con tampone positivo, uno dei quali in un portantino del reparto, la reazione di Schick fu negativa, poichè dopo 3 giorni ogni arrossamento era scomparso, quantunque entro le 24 ore la tossina non riscaldata desse luogo alla formazione di una zona infiltrata e dolente di doppia estensione che la tossina riscaldata. Entrambi i pazienti non presentavano caratteri clinici distintivi della forma difterica, e guarirono in pochi giorni, onde parrebbe giusto considerarli come portatori.

***

Su 39 scarlattinosi in età, dai 2 ai 40 anni, salvo un bambino di sei mesi, la reazione di Sch. fu positiva 20 volte (52 %; nei pazienti sotto 15 anni circa il 55 %, sopra 15 anni circa il 45 %). Fu sempre negativa in coloro che avevano ricevuto un qualunque siero terapeutico. Tre pazienti con tampone negativo e R. di Sch. positiva non ammalarono di difterite: ammalò invece una paziente con tampone positivo e reazione di Sch. intensamente positiva, ciò che si ac-

corda con le osservazioni di Renault e Levy, cioè che la R. di Sch. conserva il suo valore nelle malattie esantematiche al contrario delle reazioni tubercoliniche. Durante l'esantema le reazioni e le pseudoreazioni si sono mostrate di solito particolarmente intense, seguite non di rado da vescicazione e talora da una piccola escara. Durante l'esantema la cutireazione alla tubercolina fu sempre negativa, salvo in un caso, nel quale era positiva la reazione di Sch.

In sette casi furono ripetute dopo circa due settimane la R. di Sch. e la cutireazione. La R. di Sch. ha sempre conservato lo stesso segno, però era diminuita l'intensità tanto della reazione che della eventuale pseudoreazione, cosicchè in un caso in cui la prima volta la reazione era rimasta incerta perchè sia con la tossina riscaldata che con quella non riscaldata si ebbe una zona di infiltrazione persistente per qualche giorno, la seconda volta la reazione si dimostrò nettamente negativa. Poichè la diminuzione d'intensità si è avuta anche e specialmente a carico della pseudoreazione, non si può ammettere dipendente dal fenomeno osservato dal Caronia, cioè dalla parziale immunizzazione provocata dalla prima iniezione. La cutireazione prima negativa divenne positiva in tre casi. La reazione di Mantoux, praticata in 8 casi, si è comportata in maniera perfettamente parallela alla reazione di Pirquet.

***

Nei 73 casi di morbillo, dei quali due complicati a pertosse, di età da 11 mesi a 25 anni, la reazione di Sch. praticata quasi sempre durante l'esantema fu positiva 26 volte (36 %, nei pazienti sotto i 15 anni circa il 45 %, sopra i 15 anni circa il 10 %). In un caso era rimasta dubbia per l'intensità della pseudoreazione, la quale, ancor più intensa con la tossina non riscaldata, copriva la reazione. Ma ripetuta dopo 15 giorni circa fu possibile apprezzare nettamente una reazione positiva, insieme con una debole pseudoreazione sul controllo. Anche nel morbillo durante l'esantema reazioni e pseudoreazioni sono particolarmente intense. Talora la reazione si manifesta in primo tempo come una confluenza dell'esantema, talchè è difficile giudicarne il segno, ma soccorre la pigmentazione ivi assai più intensa e persistente, nei casi positivi, che sulla cute circostante.

La cutireazione e l'intradermoreazione con la tubercolina si sono sempre comportate parallelamente, se non si tien conto di reazioni precoci, scomparse entro le 48 ore, sulla sede della reazione intradermica, consistenti in un arrossamento brunastro, non rilevato, che si è presentato qualche volta durante l'esantema, e che sarebbe secondo Bastai da considerare come una semplice reazione traumatica. Le reazioni tubercoliniche durante l'esantema sono state di regola negative: in un solo caso, in cui fu praticata la sola cutireazione, questa riuscì nettamente positiva: la R. di Sch. era negativa. In 13 casi dopo 7-15 giorni furono ripetute le reazioni tubercoliniche e la R. di Sch. Anche nel morbillo fu osservato lo stesso fenomeno ricordato nella scarlattina, e cioè la diminuita intensità delle reazioni alla tossina difterica e delle pseudoreazioni,

tuttavia con persistenza del segno. Le reazioni tubercoliniche invece sono divenute positive in due casi.

* * *

Questi risultati vengono a confermare la nozione che il comportamento della reazione di Sch. è affatto diverso da quello delle reazioni cutanee tubercoliniche. Queste si potrebbero avvicinare a certe forme di pseudoreazione, messe in evidenza da Kolmer e Moshage, dovute ai proteidi del bacillo difterico. Essi le hanno provocate con estratti di bacilli lavati onde privarli dell'esotossina, ed hanno dato loro il nome di difterinoreazione. La difterinoreazione, a torto confusa con la reazione di Sch., spesso discorda da quest'ultima essendo talora positiva quando la R. di Sch. è negativa e viceversa; è una reazione di tipo anafilattico, che mette in evidenza un'attuale o pregressa infezione difterica. La reazione di Sch. invece è legata alla quantità di antitossina circolante, e si produce anche nelle malattie che provocano anergia, anche sopra una cute eritematosa, condizioni queste che indeboliscono o annullano le reazioni alla tubercolina, nonchè a molte altre proteine batteriche (Entz, Rolly, Bastai, ecc.).

Tuttavia se la reazione di Sch. è evidentemente legata a fattori umorali, dipende anche in certa misura da fattori cellulari, poichè è più intensa sulla cute degli scarlattinosi e morbillosi in esantema, ed è di minima intensità o assente sulla cute di alcuni neonati privi di antitossina e tuttavia immuni. Essa rimane sempre, anche in queste circostanze particolari, un testimone fedele della recettività all'infezione difterica. Da questo punto di vista la R. di Sch. può ritenersi anche superiore ai metodi che dosano direttamente l'antitossina del siero, e che, naturalmente, non possono tenere alcun conto dei fattori cellulari.

Nella scarlattina la percentuale di positività della reazione di Sch. sembra un po' superiore alla media, il quale fatto, insieme coll'osservazione della forte intensità delle reazioni, potrebbe indurre a pensare che non sia sufficiente, per rendere immune lo scarlattinoso, la stessa quantità di anti-tossina che è sufficiente nel sano, oppure che durante la malattia si abbassi il titolo in antitossina del siero. Senonchè, nei pazienti nei quali la reazione fu ripetuta, essa non cambiò mai di segno, ma solo di intensità. Questa considerazione toglie valore all'osservazione precedente, e rende più probabile l'ipotesi che la percentuale anormalmente alta di reazioni positive sia una coincidenza, magari non del tutto fortuita. Si può infatti ammettere che chi, per varii fattori, è più recettivo alla difterite lo sia pure verso la scarlattina. Che poi lo scarlattinoso recettivo contragga più facilmente di altri la difterite è agevole comprendere per la presenza di una lesione faringea, di associazioni microbiche, per la diminuita resistenza cellulare.

Nel morbillo non viene modificata la percentuale di positività della R. di Sch., soltanto, durante l'esantema, la reazione e la pseudoreazione si dimostrano più intense, e, come si è detto, mai la reazione cambia di segno ripetuta in convalescenza avanzata. Non vi è alcun rapporto tra il segno della

reazione di Sch. e il segno delle reazioni tubercoliniche. Mi sembra rimarchevole il fatto che in presenza di reazioni tubercoliniche nettamente positive, sia spesso mancata ogni evidente reazione, sia alla tossina difterica riscaldata che alla non riscaldata, mentre è nota la facile reattività della cute dei tubercolizzati alle più diverse sostanze; il che ulteriormente conferma la diversa natura delle reazioni stesse. Riguardo alla natura delle reazioni tubercoliniche mi sembra opportuno ricordare come si sia riusciti di recente (Paraf) a sensibilizzare animali verso certe albumine della tubercolina. Ciò induce a credere che le reazioni tubercoliniche siano di natura anafilattica, in quanto i bacilli tubercolari conterrebbero in poco volume una sufficiente quantità di queste albumine sensibilizzanti, le quali andrebbero in gran parte perdute nella preparazione della tubercolina; cosicchè la tubercolina, anche in discreta quantità, conterrebbe solo dosi scatenanti di queste albumine, insufficienti ad una efficace sensibilizzazione, il che spiegherebbe la impossibilità di sensibilizzare gli animali con la tubercolina intera.

BIBLIOGRAFIA.

ARMAND-DELILLE P. e MARIE P. L. *R. de Sch. et prophilaxie, etc.* La pédiatrie pratique, 1921, n. 24.

ID. ID. *La réact. de Sch.* Presse méd., 1921.

BASTAI P. *Della specificità delle reaz. tubercoliniche.* Archivio per le scienze mediche, 1922, p. 288 e 329.

BLUM I. *Active immunisation against diphteria.* Am. Journ. of disease of children, luglio 1920.

BUSACCHI. *Intradermoreazione con la tossina difterica e sieroterapia antidifterica.* Rivista di clin. pediatr., agosto 1920.

ENTZ R. Wien. kl. Woch., 1908, n. 12.

FLAMINI M. *La R. di Sch. nei lattanti.* Rivista di clinica pediatrica, 1921, n. 10.

HAMBURGER F. *La cutireazione durante il morbillo, e nelle altre malattie infettive.* Rifer. in Semaine méd., 1910, n. 21.

KOLMER I. A. e MOSHAGE E. L. *An anaphilactie skin reaction against diphteria bacilli.* Am. Journ. of disease of children, settembre 1916.

ID. ID. *The skin toxin reaction for immunity of diphteria.* Ibidem, 1915, IX, p. 189.

LEETE H. M. Lancet, I, 1920.

LEREBOULLET P., MARIE, BRIZARD. Soc. Méd. des Hôp., 1921, n. 27.

LOPRESTI-SEMINERIO F. *La R. di Sch.* La pediatria, 1921, fasc. IX.

LÖWE W. Münch. med. W., 1922, n. 31.

MERY H., GUINON, MARIE P. L. *La R. de Sch. dans la prophilaxie, etc.* La pédiatrie pratique, 1921, n. 22.

OPITZ H. *Zuffrage der activen Immunisierung gegen Diphterie beim Menschen.* Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 42, 1920.

PARAF I. Compte-rendus Soc. Biol., 1923, T. LXXXVIII, p. 1191.

PINCHERLE M. X Congresso pediatrico italiano, Atti, p. 61.

PIRQUET C. Wiener kl. Woch., 1908, n. 17.

PONCE DE LEON M. Annales de la facultad de medicina de Montevideo, maggio 1922.

RÉNAULT J. e LEVY P. P. *Patogénie de la diptérie secondaire et diphterinoreaction de Sch.* La pédiatrie pratique, 1920, n. 17.

ROLLY F. Münch. Med. Woch., 1910, p. 2275; 1911, p. 1285.

SERGENT EDM., BÉGUET M., PARROT L., LEMAIRE G., VERITÉ H. *Réact. de Sch. et porteurs de germes, etc.* Arch. Inst. Pasteur, Afrique du N., T. II, settembre 1922, p. 349.

IV.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
Prof. F. Micheli, direttore

L'eredità dei gruppi sanguigni.

Dott. Prospero Mino, assistente onorario.

(Continuazione e fine, v. fascicolo precedente)

IV. — Modo di trasmissione del carattere gruppo sanguigno.

Nell'incrocio diibrido quando esista come nel nostro caso dominanza completa sono possibili nove formule genotipiche (ved. tabella VIII) alle quali corrispondono 4 fenotipi, che sono i quattro gruppi sanguigni.

Il risultato dell'unione matrimoniale di due individui dipende dalle qualità dei gameti ai quali essi danno luogo e dalle combinazioni prevedibili di questi. La determinazione dei risultati si può rendere evidente per mezzo di schemi (detti scacchiere di Punnet). Diamo qui gli schemi che si riferiscono al carattere gruppo sanguigno, avvertendo che i gameti situati fuori dallo schema in posizione verticale corrispondono all'individuo di sinistra, quelli in posizione orizzontale all'individuo di destra.

Abbiamo tralasciato di indicare gli schemi che riguardano le unioni di due individui del gruppo IV, per quanto teoricamente assai importanti, sia perchè sono raramente riscontrabili in pratica, sia perchè già altra volta abbiamo avuto occasione di ricordarli (25).

TABELLA IX.

I + I

aabb aabb

	ab	ab	ab	ab
ab	aabb	aabb	aabb	aabb
ab	aabb	aabb	aabb	aabb
ab	aabb	aabb	aabb	aabb
ab	aabb	aabb	aabb	aabb

100 % I

TABELLA X.

I + II

I + II1)
aabb AAbb

	Ab	Ab	Ab	Ab
ab	Aabb	Aabb	Aabb	Aabb
ab	Aabb	Aabb	Aabb	Aabb
ab	Aabb	Aabb	Aabb	Aabb
ab	Aabb	Aabb	Aabb	Aabb

100 % II2)

I + II2)
aabb Aabb

	Ab	Ab	ab	ab
ab	Aabb	Aabb	aabb	aabb
ab	Aabb	Aabb	aabb	aabb
ab	Aabb	Aabb	aabb	aabb
ab	Aabb	Aabb	aabb	aabb

50 % I + 50 % II2)

Totale

25 % I + 75 % II.

TABELLA XI.

I + III

I + III1)
aabb aaBB

	aB	aB	aB	aB
ab	aaBb	aaBb	aaBb	aaBb
ab	aaBb	aaBb	aaBb	aaBb
ab	aaBb	aaBb	aaBb	aaBb
ab	aaBb	aaBb	aaBb	aaBb

100 % III2)

I + III2
aabb aaBb

	aB	aB	ab	ab
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb

50 % I + 50 % III2)

Totale

25 % I + 75 % III.

TABELLA XII.

I + IV

I + IV1)
aabb AABB

	AB	AB	AB	AB
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb

100 % IV4)

I + IV2)
aabb AaBB

	AB	AB	aB	aB
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb

50 % III2) + 50 % IV4)

I + IV3)
aabb AABb

	AB	AB	Ab	Ab
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb

50 % II2) + 50 % IV4)

I + IV4)
aabb AaBb

	AB	Ab	aB	ab
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

25 % I + 25 % II2) + 25 % III2) + 25 % IV4)

Totale

6.2 % I + 18,7 % II + 18,7 % III + 56,2 % IV.

TABELLA XIII.

II + II

$II_{1)}$ + $II_{1)}$
AAbb AAbb

	Ab	Ab	Ab	Ab
Ab	AAbb	AAbb	AAbb	AAbb
Ab	AAbb	AAbb	AAbb	AAbb
Ab	AAbb	AAbb	AAbb	AAbb
Ab	AAbb	AAbb	AAbb	AAbb

100 % $II_{1)}$

$II_{1)}$ + $II_{2)}$
AAbb Aabb

	Ab	Ab	ab	ab
Ab	AAbb	AAbb	Aabb	Aabb
Ab	AAbb	AAbb	Aabb	Aabb
Ab	AAbb	AAbb	Aabb	Aabb
Ab	AAbb	AAbb	Aabb	Aabb

100 % II (50 % $II_{1)}$ 50 % $II_{2)}$)

$II_{2)}$ + $II_{2)}$
Aabb Aabb

	Ab	Ab	ab	ab
Ab	AAbb	AAbb	Aabb	Aabb
Ab	AAbb	AAbb	Aabb	Aabb
ab	Aabb	Aabb	aabb	aabb
ab	Aabb	Aabb	aabb	aabb

25 % I 75 % II (25 % $II_{1)}$ 50 % $II_{2)}$)

Totale

8,3 % I + 91,7 % II

TABELLA XIV.

II + III

II$_{1)}$ + III$_{1)}$

AAbb aaBB

	aB	aB	aB	aB
Ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
Ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
Ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
Ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb

100 + IV$_{4)}$

II$_{1)}$ + III$_{2)}$

AAbb aaBb

	aB	aB	ab	ab
Ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
Ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
Ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
Ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb

50 % II$_{2)}$ + 50 % IV$_{4)}$

II$_{2)}$ + III$_{1)}$

Aabb aaBB

	aB	aB	aB	aB
Ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
Ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
ab	aaBb	aaBb	aaBb	aaBb
ab	aaBb	aaBb	aaBb	aaBb

50 % IV$_{4)}$ + 50 % III$_{2)}$

II$_{2)}$ + III$_{2)}$

Aabb aaBb

	aB	aB	ab	ab
Ab	AaBb	AaBb	aabb	aabb
Ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb

25 % I + 25 % II$_{2)}$ + 25 % III$_{2)}$ + 25 % IV$_{4)}$

Totale

6,2 % I + 18,7 % II + 18,7 % III + 56,2 % IV

TABELLA XV.

II + IV

$II_{1)}$ + $IV_{1)}$
AAbb AABB

	AB	AB	AB	AB
Ab	AABb	AABb	AABb	AABb
Ab	AABb	AABb	AABb	AABb
Ab	AABb	AABb	AABb	AABb
Ab	AABb	AABb	AABb	AABb

100 % $IV_{3)}$

$II_{1)}$ + $IV_{2)}$
AAbb AaBB

	AB	AB	aB	aB
Ab	AABb	AABb	AaBb	AaBb
Ab	AABb	AABb	AaBb	AaBb
Ab	AABb	AABb	AaBb	AaBb
Ab	AABb	AABb	AaBb	AaBb

100 % IV (50 % $IV_{3)}$ 50 % $IV_{4)}$)

$I'_{1)}$ + $IV_{3)}$
AAbb AABb

	AB	AB	AB	AB
Ab	AABb	AABb	AAbb	AAbb
Ab	AABb	AABb	AAbb	AAbb
Ab	AABb	AABb	AAbb	AAbb
Ab	AABb	AABb	AAbb	AAbb

50 % $II_{1)}$ + 50 % $IV_{3)}$

$II_{1)}$ + $IV_{4)}$
AAbb AaBb

	AB	Ab	aB	ab
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb

50 % II + 50 % IV

(25 % $II_{1)}$ 25 % $II_{2)}$) (25 % $IV_{3)}$ 25 % $IV_{4)}$)

$II_{2)} + IV_{1)}$

Aabb AABB

	AB	AB	AB	AB
Ab	AABb	AABb	AABb	AABb
Ab	AABb	AABb	AABb	AABb
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb

100 % IV (50 % $IV_{3)}$ 50 % $IV_{4)}$)

$II_{2)} + IV_{2)}$

Aabb AaBB

	AB	AB	aB	aB
Ab	AABb	AABb	AaBb	AaBb
Ab	AABb	AABb	AaBb	AaBb
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb

25 % $III_{2)}$ + 75 % IV (50 % $IV_{2)}$ 25 % $IV_{3)}$)

$II_{2)} + IV_{3)}$

Aabb AABb

	AB	AB	Ab	Ab
Ab	AABb	AABb	AAbb	AAbb
Ab	AABb	AABb	AAbb	AAbb
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb

50 % II + 50 % IV

(25 % $II_{1)}$ 25 % $II_{2)}$) (25 % $IV_{3)}$ 25 % $IV_{4)}$)

$II_{2)} + IV_{4)}$

Aabb AaBb

	AB	Ab	aB	ab
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb
ab	Aabb	Aabb	aaBb	aabb

12,5 % I + 37,5 % II + 12,5 % $III_{2)}$ + 37,5 % IV

(12,5 % $II_{1)}$ 25 % $II_{2)}$) (12.5 % $IV_{3)}$ 25 % $IV_{4)}$)

Totale

1,5 % I + 23,5 % II + 4,77 % III + 70,2 % IV

TABELLA XVI.

III + III

III$_{1)}$ + III$_{1)}$

aaBB aaBB

	aB	aB	aB	aB
aB	aaBB	aaBB	aaBB	aaBB
aB	aaBB	aaBB	aaBB	aaBB
aB	aaBB	aaBB	aaBB	aaBB
aB	aaBB	aaBB	aaBB	aaBB

100 % III$_{1)}$

III$_{1)}$ + III$_{2)}$

aaBB aaBB

	aB	aB	ab	ab
aB	aaBB	aaBB	aaBb	aaBb
aB	aaBB	aaBB	aaBb	aaBb
aB	aaBB	aaBB	aaBb	aaBb
aB	aaBB	aaBB	aaBb	aaBb

100 % III (50 % III$_{1)}$ 50 % III$_{2)}$)

III$_{2)}$ + III$_{2)}$

aaBb aaBb

	aB	aB	ab	ab
aB	aaBB	aaBB	aaBb	aaBb
aB	aaBB	aaBB	aaBb	aaBb
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb
ab	aaBb	aaBb	aabb	aabb

25 % I + 75 % III (25 % III$_{1)}$ 50 % III$_{2)}$)

Totale

8,3 % I + 91,7 % III

TABELLA XVII.

III + IV

III$_{1)}$ + IV$_{1)}$
aaBB AABB

	AB	AB	AB	AB
aB	AaBB	AaBB	AaBB	AaBB
aB	AaBB	AaBB	AaBB	AaBB
aB	AaBB	AaBB	AaBB	AaBB
aB	AaBB	AaBB	AaBB	AaBB

100 % IV$_{2)}$

III$_{1)}$ + IV$_{2)}$
aaBB AaBB

	AB	AB	aB	aB
aB	AaBB	AaBB	aaBB	aaBB
aB	AaBB	AaBB	aaBB	aaBB
aB	AaBB	AaBB	aaBB	aaBB
aB	AaBB	AaBB	aaBB	aaBB

50 % III$_{1)}$ + 50 % IV$_{2)}$

III$_{1)}$ + IV$_{3)}$
aaBB AABb

	AB	AB	Ab	Ab
aB	AaBB	AaBB	AaBb	AaBb
aB	AaBB	AaBB	AaBb	AaBb
aB	AaBB	AaBB	AaBb	AaBb
aB	AaBB	AaBB	AaBb	AaBb

100 % IV (50 % IV$_{2)}$ 50 % IV$_{4)}$

III$_{1)}$ + IV$_{4)}$
aaBB AaBb

	AB	Ab	aB	ab
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb

50 % III + 50 % IV

(25 % III$_{1)}$ 25 % III$_{4)}$) (25 % IV$_{2)}$ 25 % IV$_{4)}$

$III_{2)}$ + $IV_{1)}$
aaBb AABB

	AB	AB	AB	AB
aB	AaBB	AaBB	AaBB	AaBB
aB	AaBB	AaBB	AaBB	AaBB
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb
ab	AaBb	AaBb	AaBb	AaBb

100 % IV (50 % $IV_{2)}$ 50 % $IV_{4)}$)

$III_{2)}$ + $IV_{2)}$
aaBb AaBB

	AB	AB	aB	aB
aB	AaBB	AaBB	aaBB	aaBB
aB	AaBB	AaBB	aaBB	aaBB
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb
ab	AaBb	AaBb	aaBb	aaBb

50 % III + 50 % IV
(25 % $III_{1)}$ 25 % $III_{2)}$) (25 % $IV_{2)}$ 25 % $IV_{3)}$)

$III_{2)}$ + $IV_{3)}$
aaBb AABb

	AB	AB	Ab	Ab
aB	AaBB	AaBB	AaBb	AaBb
aB	AaBB	AaBB	AaBb	AaBb
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb
ab	AaBb	AaBb	Aabb	Aabb

25 % $II_{2)}$ + 75 % IV (50 % $IV_{4)}$ 25 % $IV_{2)}$)

$III_{2)}$ + $IV_{4)}$
aaBb AaBb

	AB	Ab	aB	ab
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

12,5 % I + 12,5 % $II_{2)}$
+ 37,5 % $III_{2)}$ + 37,5 % IV

Totale

1,5 % I + 4,7 % II + 23,5 % III + 70,2 % IV

Poichè nelle ordinarie unioni matrimoniali, ad eccezione di quelle fra due individui del gruppo I, non è sempre possibile riconoscere la natura omo- od eterozigote dei genitori, la determinazione dei risultati delle unioni stesse deve avvenire secondo criteri particolari.

Molte volte si è considerato senz'altro che eterozigoti ed omozigoti fossero presenti in quantità eguali ed il risultato definitivo è stato dedotto dalla somma dei due singoli risultati (ved. tabella XVIII, penultima colonna).

Ma questo metodo è insufficente e fondamentalmente erroneo, perchè da quanto è noto in generale sui fenomeni dell'eredità la proporzione tra le due forme è fortemente spostata in favore degli eterozigoti. È quindi necessario anche per i gruppi sanguigni calcolare i risultati prevedibili, tenendo conto delle diverse proporzioni dei genotipi (ved. tabella XVIII, ultima colonna).

TABELLA XVIII.

Quadro riassuntivo delle unioni matrimoniali possibili e dei loro risultati prevedibili.

	Unione	Genotipi		I	II	III	IV		
	I + I	aabb aabb	=	100 % I	—	—	—	100 % I	100 % I
I + II	I + II_1)	aabb AAbb	=		100 % II	—	—	25 % I	41 % I
	I + II_2)	aabb Aabb	=	50 % I	50 % II	—	—	75 % II	59 % II
I + III	I + III_1)	aabb aaBB	=	—	—	100 % III	—	25 % I	40-50 % I
	I + III_2)	aabb aaBb	=	50 % I	—	50 % III	—	75 % III	60-50 % III
I + IV	I + IV_1)	aabb AABB	=	—	—	—	100 % IV_4)	6,2 % I	
	I + IV_2)	aabb AaBB	=	—	—	50 % III_2)	50 % IV_4)	18,7 % II	
	I + IV_3)	aabb AABb	=	—	50 % II_2)	—	50 % IV_4)	18,7 % III	
	I + IV_4)	aabb AaBb	=	25 % I	25 % II_2)	25 % III_2)	25 % IV_1)	56,2 % IV	
II + II	II_1) + II_1)	AAbb AAbb	=	—	100 % II_1)	—	—	8,3 % I	19 % I
	II_1) + II_2)	AAbb Aabb	=	—	100 % II	—	—	91,7 % II	81 % II
	II_2) + II_2)	Aabb Aabb	=	25 % I	75 % II	—	—		
II + III	II_1) + III_1)	AAbb aaBB	=	—	—	—	100 % IV_4)	6,2 % I	20 % I
	II_1) + III_2)	AAbb aaBb	=	—	50 % II_2)	—	50 % IV_4)	18,7 % II	29 % II
	II_2) + III_1)	Aabb aaBB	=	—	—	50 % III_2)	50 % IV_1)	18,7 % III	22 % III
	II_2) + III_2)	Aabb aaBb	=	25 % I	25 % II_2)	25 % III_2)	25 % IV_1)	56,2 % IV	29 % IV

Incrocio		Incrocio		I	II	III	IV	Totale
II + IV		II_1) + IV_1) AAbb AABB	=	—	—	—	100 % IV_3) —	1,5 % I
		II_1) + IV_2) AAbb AaBB	=	—	—	—	100 % IV —	23,5 % II
		II_1) + IV_3) AAbb AABb	=	—	50 % II_1) —	—	50 % IV_3) —	4,7 % III
		II_1) + IV_4) AAbb AaBb	=	—	50 % II —	—	50 % IV —	70,2 % IV
		II_2) + IV_1) Aabb AABB	=	—	—	—	100 % IV —	
		II_2) + IV_2) Aabb AaBB	=	—	—	25 % III_1) —	75 % IV —	
		II_2) + IV_3) Aabb AABb	=	—	50 % II —	—	50 % IV —	
		II_2) + IV_4) Aabb AaBb	=	12,5 % I —	37,5 % II —	12,5 % III —	37,5 % IV —	

Incrocio	Incrocio		I	II	III	IV	Totale	
III + III	III_1) + III_1) aaBB aaBB	=	—	—	—	100 % III_1) —	8,3 % I	8-10 % I
	III_1) + III_2) aaBB aaBb	=	—	—	—	100 % III —	91,7 % III	90-92 % III
	III_2) + III_2) aaBb aaBb	=	25 % I —	—	—	75 % III —		

Incrocio	Incrocio		I	II	III	IV	Totale
III + IV	III_1) + IV_1) aaBB AABB	=	—	—	—	100 % IV_2) —	1,5 % I
	III_1) + IV_2) aaBB AaBB	=	—	—	50 % III_1) —	50 % IV_2) —	4,7 % II
	III_1) + IV_3) aaBB AABb	=	—	—	—	100 % IV —	23,5 % III
	III_1) + IV_4) aaBB AaBb	=	—	—	50 % III —	50 % IV —	70,3 % IV
	III_2) + IV_1) aaBb AABB	=	—	—	—	100 % IV —	
	III_2) + IV_2) aaBb AaBB	=	—	—	50 % III —	50 % IV —	
	III_2) + IV_3) aaBb AABb	=	—	25 % II_2) —	—	75 % IV —	
	III_2) + IV_4) aaBb AaBb	=	12,5 % I —	12,5 % II —	37,5 % III —	37,5 % IV —	

***

È conveniente ora esaminare in base al materiale raccolto il modo di trasmissione del carattere gruppo sanguigno.

Ricordiamo, per quanto già altra volta più estesamente abbiamo avuto occasione di trattarne, che la determinazione della ereditarietà o non di un dato carattere viene assicurata solamente quando oltre alla sua indipendenza da cause condizionali sia possibile stabilire che la trasmissione ereditaria avviene in modo conforme alle leggi di Mendel così come oggi sono conosciute.

Per la constatazione di questo fenomeno nel caso di un carattere che sia scarsamente rappresentato nella popolazione, può essere conveniente avere a disposizione materiale che comprenda non solamente gli individui viventi, ma anche generazioni precedenti.

Ma non è assolutamente necessario.

Ciò che è necessario nell'esame dell'eredità, sia di un carattere normale che di un carattere patologico, è la raccolta di un numero sufficentemente largo di famiglie con portatori del carattere in esame. La base fondamentale delle ricerche del modo di trasmissione dei caratteri ereditari è la famiglia, intesa, come già si è detto, nel senso stretto di genitori e loro discendenti diretti. L'esame di genealogie estese di tre, quattro generazioni successive non è affatto condizione indispensabile per determinare se un dato carattere sia ereditario o come si trasmetta. Il valore delle ricerche genealogiche, grandissimo per altre particolarità, si riduce nei riguardi delle eredità solamente alla riunione di famiglie singole nelle quali è presente un dato carattere in esame. Inoltre occorre ricordare che la famiglia singola, il caso singolo non danno nessun elemento di giudizio preciso per decidere se un dato carattere sia o non ereditario e come si trasmetta. Quando per altre vie sia stato determinato il comportamento genetico di tale carattere, si potrà bensì applicarne i risultati per interpretare quanto sia per avventura riscontrabile in una data singola famiglia, ma non è possibile fare il cammino inverso. Perciò i così detti alberi genealogici spiccatamente illustrativi, che quà e là vengono riportati in appoggio alla interpretazione di qualche fenomeno ereditario, non hanno mai un significato positivo.

Così le famiglie che sono state riportate per dimostrare ciò che gli inglesi dicono « segregation » dei caratteri e che corrisponde alla nostra separazione dei caratteri o la riunione dei caratteri (conjunction degli inglesi), non servono se non come esemplificazioni di un fatto acquisito, ma non hanno un valore positivo per il fenomeno genetico in sè stesso.

Stabilito così che il materiale necessario e sufficente è dato da famiglie complete, vediamo come è conveniente usufruirne.

Nei riguardi del carattere suddetto la indagine genetica è resa facile perchè trattandosi di una proprietà comune a tutte le persone è possibile raccogliere materiale veramente rappresentativo. Mancano cioè molte di quelle cause di errore che influiscono nel modificare in senso unilaterale la raccolta di portatori di caratteri scarsamente rappresentati. Appunto perciò è possibile esaminare il materiale raccolto col metodo semplice così detto dei discendenti. Vale a dire riunire le varie famiglie a seconda delle unioni possibili tra individui dei quattro gruppi e ricercare se la distribuzione numerica di questo carattere nei figli corrisponde a quella prevedibile.

Noi abbiamo esaminato con questi criteri tutto il materiale finora noto, e riportiamo i risultati nella tabella seguente.

TABELLA XIX.

AUTORI	I + I					I + II					I + III					I + IV					II + II				
	Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.			
		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV
v. Dungern e Hirschfeld	11	25	—	—	—	30	24	57	—	—	3	3	—	5	—	4	2	2	2	3	10	12	29	—	—
Ottenberg	14	24	—	—	—	17	19	18	—	—	13	8	—	12	—	2	—	5	5	—	11	4	13	—	—
Learmonth . . .	9	18	1	—	—	14	8	32	—	—	3	4	—	4	—	3	—	—	—	12	7	1	11	—	—
Weszeczky . . .	—	—	—	—	—	2	2	—	1	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	12	6	10	—	—
Dyke e Budge . .	30	30	—	—	—	32	16	16	—	—	12	6	—	7	—	1	—	—	1	—	16	4	12	—	—
Buchanan	3	6	1	2	3	11	7	14	—	1	1	1	—	—	—	1	1	—	—	—	5	3	11	—	—
Mino	12	31	5	—	—	35	38	54	3	4	7	13	—	7	—	4	—	5	4	[illegible]	12	6	27	—	—
— Totale . . .	79	134	7	2	3	141	114	191	4	5	40	35	1	35	—	15	3	12	12	17	73	36	113	—	—
— Percentuale .	—	91.7	—	—	—	—	36.2	62	—	—	—	43	—	49.3	—	—	6.8	27	27	39	—	24.1	75.8	—	—

Continuazione Tabella XIX.

AUTORI	II + III					II + IV					III + III					III + IV					IV + IV				
	Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Numero di famiglie esaminate	Numero di figli divisi per gruppo sang.			
		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV
v. Dungern e Hirschfeld	8	1	9	6	4	2	—	3	1	2	1	—	—	2	—	3	4	2	4	2	—	—	—	—	—
Ottenberg	3	2	—	3	1	5	—	4	—	2	3	1	—	6	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Learmonth . . .	1	—	—	1	2	3	—	2	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Weszeczky . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dyke e Budge . .	5	1	1	1	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Buchanan	1	3	—	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	1
Mino	13	8	9	6	11	5	—	9	3	4	1	—	—	3	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Tetale . . .	31	15	19	19	22	16	1	18	4	12	8	1	—	15	—	5	4	2	5	3	1	—	—	1	1
Percentuale .	—	20	25.3	25.3	29	—	2.8	51.4	11.4	34.2	—	6.2	—	93.7	—	—	28.5	14.2	35.7	21.4	—	—	—	—	—

Abbiamo confrontato i risultati ottenuti con quelli calcolabili, tenendo conto della diversa proporzione di eterozigoti. I dati hanno solamente un valore di approssimazione per i motivi che già abbiamo ricordato. Si possono inoltre utilmente usufruire solo per le unioni in cui le coppie esaminate non sono troppo scarse.

Tenendo conto di queste osservazioni si rileva una concordanza notevolissima fra i risultati prevedibili e quelli realmente ottenuti.

Rileviamo in particolar modo che la prevalenza degli eterozigoti Aabb sugli omozigoti AAbb resta evidentemente dimostrata dai risultati delle unioni II + II, I + II, II + III, mentre appare che gli eterozigoti Bbaa prevalgono quasi completamente sugli omozigoti, come risulta dalle unioni I + III, II + III.

***

Per altra via abbiamo avuto modo di esaminare più da vicino il modo di trasmissione del carattere « gruppo sanguigno » allo scopo di trovare elementi che potessero confermare i risultati fin qui ottenuti. Abbiamo ricordato poc'anzi la necessità di modificare con calcoli approssimativi le proporzioni prevedibili dei discendenti, a seconda della frequenza dei diversi genotipi nella popolazione. I dati numerici riscontrati permettono di rilevare una grande concordanza nel modo di trasmissione ereditaria del gruppo sanguigno con quanto avviene nell'incrocio di ibrido.

Se realmente questo è il modo di trasmissione del carattere suddetto, esaminando il risultato di unioni tra individui di formula genotipica nota si dovrebbero ottenere proporzioni esattamente corrispondenti a quelle determinabili col semplice calcolo delle combinazioni tra i vari gameti (ved. tabella XVIII, penultima colonna), senza necessità evidentemente di alcuna correzione.

Noi abbiamo eseguito questa ricerca per alcuni dei diversi tipi di unione matrimoniale, procedendo nel modo seguente.

Non esistono mezzi diretti per determinare la natura omozigote od eterozigote di un dato individuo rispetto ad un dato carattere.

Ma se invece di un solo individuo noi abbiamo una famiglia completa con genitori e figli e ne esaminiamo i componenti nei rapporti di un carattere che sappiamo essere ereditario e trasmettersi in un dato modo, noi possiamo avere dati sufficenti per stabilire con sicurezza la formula di qualcuno, se non di tutti, i componenti della famiglia stessa rispetto al carattere in esame.

Con una limitazione. Che è possibile affermare in modo sicuro che una persona è eterozigote per un dato carattere, mentre non si può mai avere la certezza che sia omozigote (bene inteso all'infuori dei portatori di un dato carattere recessivo manifesto).

L'importanza della ricerca non è diminuita affatto da questa osservazione, perchè in realtà, come più volte si è detto, gli omozigoti sono sempre assai scarsi fra i portatori di un carattere dominante.

È pertanto possibile riconoscere in una famiglia gli individui eterozigoti rispetto al carattere gruppo sanguigno, considerando il gruppo rispettivo dei genitori e quello dei figli e precisamente:

1) Dall'esame dei genitori si possono avere dati sicuri rispetto ai figli.

Quando i genitori sono I + II tutti i figli di gruppo II sono eterozigoti (ved. tabella X).

Quando i genitori sono I + III tutti i figli di gruppo III sono eterozigoti (ved. tabella XI).

Quando i genitori sono I + IV tutti i figli di gruppo II e III sono eterozigoti e quelli di gruppo IV sono dieterozigoti (ved. tabella XII).

Quando i genitori sono II + III tutti i figli di gruppo II e III sono eterozigoti e quelli di gruppo IV sono dieterozigoti (ved. tabella XIV).

Quando i genitori sono II + IV tutti i figli di gruppo III sono eterozigoti (ved. tabella XV).

Quando i genitori sono III + IV tutti i figli di gruppo II sono eterozigoti (ved. tabella XVII).

Per questo fatto può essere talora conveniente, come accennavamo poco anzi, l'indagine su gruppi di famiglie, nei quali siano rappresentati i nonni paterni e materni.

2) Dall'esame dei figli si possono avere dati precisi sulla natura genotipica dei genitori.

Quando tra i discendenti di unione I + II si trova un figlio del gruppo I, il genitore del gruppo II è eterozigote (ved. tabella X); così nel caso di unione I + III (ved. tabella XI).

Se tra i discendenti di unione I + IV vi è un figlio del gruppo I, oppure vi sono contemporaneamente figli del gruppo II e del gruppo III, il genitore del gruppo IV è dieterozigote (ved. tabella XII).

Se tra i discendenti di unione II + II vi è un figlio del gruppo I, entrambi i genitori sono eterozigoti (ved. tabella XIII); così pure nel caso di unione III + III (ved. tabella XVI).

Se tra i discendenti di unione II + III vi è un figlio del gruppo I, oppure vi sono contemporaneamente figli del gruppo I e del gruppo III, entrambi i genitori sono eterozigoti (ved. tabella XIV).

Se tra i discendenti di unione II + IV vi è un figlio del gruppo I, oppure vi sono contemporaneamente figli del gruppo I o III, il genitore II è eterozigote, quello IV è di eterozigote (ved. tabella XV); così pure nel caso di unione III + IV (ved. tabella XVII).

Noi abbiamo esaminato tutto il materiale finora noto con questi criteri.

Impiegando il metodo che si può chiamare dei genitori, cioè raccogliendo quelle famiglie nelle quali la condizione di eterozigote di uno o di entrambi i genitori risulti dall'esame dei loro ascendenti, non è per ora possibile avere un numero di famiglie che basti per dare un valore in media attendibile alle cifre ottenute. Come appare dalla tabella XX.

TABELLA XX.

Autori e numeri delle famiglie	Unione matrimon.	Numero di famiglie	Numero di figli divisi per gruppo sang.			
			I	II	III	IV
(1)	I + II	6	10	9	—	—
(2)	I + III	5	3	—	6	—
(3)	II + II	6	6	12	—	—
(4)	II + III	3	1	2	2	1

Impiegando invece il metodo, che possiamo dire dei figli, cioè procedendo ai riconoscimento della qualità di eterozigote di uno o di entrambi i genitori in base all'esame dei caratteri presentati dai figli, abbiamo potuto riunire per alcune delle diverse unioni matrimoniali un materiale abbastanza abbondante, che riportiamo nelle tabelle seguenti.

TABELLA XXI.

$I + II_2$.

AUTORI	Numeri delle famiglie	Totale delle famiglie	Numero di figli divisi per gruppo sang.				Percentuale prevedibile	
			Totale		%			
			I	II	I	II	I	II
v. Dungern e H.	3—6—20—22—37—37—41—42—47—50—52—54—56—57—58—60—62	17	24	28	—	—	—	—
Ottenberg . . .	3—10—21—28—29—35—47—64—66—67	10	19	7	—	—	—	—
Learmonth . .	11—14—16—27—34	5	8	14	—	—	—	—
Weszeczky . .	13—17	2	2	—	—	—	—	—
Dyke e Budge .	21—27—29—33—43—44—47—62—74—105—108—109—113—124—126—129—133	17	17	—	—	—	—	—
Buchanan . . .	1—9—15	3	4	5	—	—	—	—
Mino.	3—4—6—7—10—11—12—27—35—39—48—52—54—55—71—72—73—75—78—82—83—85	22	38	25	—	—	—	—
		76	112	81	58	41.9	50	50

(1) V. DUNGERN e H., 48 — BUCHANAN, 9, 15 — MINO, 4, 72, 83.
(2) V. DUNGERN e H., 10 — OTTENBERG, 37 (2ª gen.), 48, 56 (2ª gen.) — MINO, 51.
(3) V. DUNGERN e H., 31 — OTTENBERG, 62 (2ª gen.) — WESZECZKY, 16 — BUCHANAN, 6, 12 — MINO, 30.
(4) V. DUNGERN e H., 33 — OTTENBERG, 65 — MINO, 67.

TABELLA XXII.

I + III_2

AUTORI	Numeri delle famiglie	Totale delle famiglie	Numero di figli divisi per gruppo sang. Totale I	III	% I	III	Percentuale prevedibile I	III
v. Dungern e H.	7—10	2	3	4	—	—	—	—
Ottenberg . . .	5—11—18—24—36—37 (2° gen.) — 56	7	8	4	—	—	—	—
Learmonth . .	20—35	2	4	1	—	—	—	—
Weszeczky . .	—	—	—	—	—	—	—	—
Dyke e Budge .	25—53—69—94—118	5	6	—	—	—	—	—
Buchanan . . .	2	1	1	—	—	—	—	—
Mino	17—47—50—57—65—68	6	12	6	—	—	—	—
		23	34	15	69.3	30.6	50	50

TABELLA XXIII.

II_2 + II_2

AUTORI	Numeri delle famiglie	Totale delle famiglie	Numero di figli divisi per gruppo sang Totale I	II	% I	II	Percentuale prevedibile I	II
v. Dungern e H.	5—27—31—36—59—64—69	7	11	16	—	—	—	—
Ottenberg . . .	4—52—62	3	4	1	—	—	—	—
Learmonth . .	5	1	1	1	—	—	—	—
Weszeczky . .	3—4—5—16	4	6	1	—	—	—	—
Dyke e Budge .	45—78—125—137	4	4	—	—	—	—	—
Buchanan . . .	2—13—23	3	3	6	—	—	—	—
Mino	30—42—60—61—87	5	6	8	—	—	—	—
		27	35	33	56.4	43.5	25	75

TABELLA XXIV.

$II_2 + III_2$

AUTORI	Numeri delle famiglie	Totale delle famiglie	Numero dei figli divisi per gruppo sang. — Totale				Numero dei figli divisi per gruppo sang. — %				Percentuale prevedibile			
			I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
v. Dungern e H.	22—28—33—35—40	5	1	6	4	3	—	—	—	—	—	—	—	—
Ottenberg . . .	34—35	2	2	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Learmonth . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Weszeczky . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dyke e Budge .	70	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Buchanan . . .	16	1	3	—	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Mino	13—31—32—44—79	5	7	2	3	3	—	—	—	—	—	—	—	—
		14	14	8	11	9	33.4	19	26	21 4	25	25	25	25

Se si confrontano senz'altro i risultati così ottenuti si può rilevare che, all'infuori dell'unione matrimoniale II + III, le percentuali effettivamente riscontrate non corrispondono a quelle determinabili in base al calcolo delle probabilità. Questo fatto è una conseguenza diretta del metodo seguito nella raccolta delle famiglie.

Noi abbiamo selezionato il nostro materiale di unioni matrimoniali I + II, I + III, II + III, determinando la qualità di eterozigote nei genitori in base alla constatazione che uno per lo meno dei figli appartenesse al gruppo I. Vale a dire abbiamo fatto la ricerca, in tutto il materiale finora raccolto, degli individui del gruppo I ed esaminato quindi i gruppi dei rispettivi genitori. In altre parole abbiamo fatto ricorso alla rilevazione statistica dei portatori di un carattere recessivo. Ma in questo modo necessariamente noi non possiamo essere sicuri di avere raccolto tutte le famiglie dei gruppi suddetti, nelle quali uno od entrambi i genitori fossero eterozigoti. Perchè non abbiamo potutto riconoscere come eterozigoti quelle unioni matrimoniali di questo genere, le quali non hanno presentato tra i discendenti un figlio del gruppo I. Ed infatti se si confronta il numero totale delle unioni esaminate con quello delle unioni a forma genotipica nota (ved. tabella XXV) si osserva che quelle rimaste ignote genotipicamente sono circa la metà del numero totale.

TABELLA XXV.

Unioni matrimoniali	I + II	I + III	II + II	II + III
Numero complessivo	141	40	65	31
Numero delle unioni matrimoniali di formula genotipica riconosciuta	77	23	27	14

Molte di queste famiglie, pur essendo genotipicamente simili a quelle raccolte da noi, sono sfuggite alla ricerca perchè i loro discendenti erano formati solamente da figli del gruppo II o III rispettivamente. Ora tutti questi individui di gruppo II o III dovrebbero essere aggiunti a quelli riscontrati per avere realmente il risultato numerico esatto delle unioni esaminate. Non potendolo fare, ne dovrà risultare necessariamente una deficenza di individui del gruppo II o III rispetto a quelli del gruppo I. Deve cioè risultare una prevalenza degli individui portatori del carattere recessivo. Se si osservano le tabelle XXI, XXII, XXIII, XXIV si vede che così è avvenuto in realtà. Per l'unione II+III il fatto è un po' meno evidente in parte per la scarsità del materiale, ma più che tutto perchè ciò che permette di riconoscere la natura di eterozigote di entrambi i genitori, non è solamente la presenza di individui del gruppo I, ma anche la contemporanea presenza di individui II e III. La probabilità perciò di riconoscere tali famiglie è maggiore, che non per quelle degli altri gruppi.

Per questo motivo il risultato statistico puro e semplice non può mai essere adoperato per stabilire se esista corrispondenza con i rapporti noti derivanti dalle leggi dell'eredità, quando si tratta di materiale costituito da famiglie, identificate per la presenza in uno o in parecchi dei figli di un carattere recessivo. Quando siano state così riscontrate, pur in un largo materiale, proporzioni esattamente sovrapponibili a quelle mendeliane, non se ne potrà trarre argomento alcuno per confermare e in caso contrario per negare l'esistenza di un dato modo di trasmissione.

È possibile però con metodi adatti, proposti da Weinberg, correggere l'errore derivante da questo fenomeno. Rimandando per particolari in proposito ad altra precedente pubblicazione (17), ricordiamo che l'impiego di uno piuttosto che dell'altro metodo dipende dalla qualità del materiale in esame. Quando si tratta di una raccolta di famiglie esattamente rappresentativa, oppure di una raccolta rappresentativa limitata, il metodo che serve a ridurre l'errore dovuto alla selezione è quello così detto dei fratelli.

Determinando pertanto con questo metodo il rapporto fra individui dei vari gruppi, figli di genitori a formula genotipica nota, abbiamo ottenuto i risultati, che riferiamo nella tabella dove sono pure segnati per confronto i dati statistici assoluti e percentuali effettivamente riscontrati e quelli prevedibili.

TABELLA XXVI.

RISULTATI	I + II				I + III				II + II				II + III			
	Totale		%		Totale		%		Totale		%		Totale		%	
	I	II	I	II	I	III	I	III	I	II	I	II	I + II + III	IV	I + II + III	IV
Riscontrati	112	81	58	41.9	34	15	69.3	30.5	35	33	56.4	43.5	33	9	78.5	21.4
Ottenuti col metodo dei fratelli	88	120	42.3	57.6	28	21	57.1	42.8	18	39	31.5	68.4	60	25	70.5	29.4
Prevedibili	—	—	50	50	—	—	50	50	—	—	25	75	—	—	75	25

Solamente dopo la correzione dell'errore dovuto alla selezione del materiale è possibile confrontare i risultati ottenuti con quelli previsti. Occorre tuttavia sempre ricordare che valori assolutamente concordanti non possono ottenersi neanche col metodo dei fratelli, mentre viene esattamente indicato da tale mezzo il senso verso il quale tende la correzione del valore statistico bruto, avvicinandosi tanto più alla realtà quanto più vasto è il materiale. Tenendo presente questi concetti risulta chiaramente la grande corrispondenza fra il risultato prevedibile e quello rilevato, sia per la scarsa differenza fra i due valori, sia e più perchè le modificazioni indotte dal metodo dei fratelli sono avvenute in tutti i casi precisamente nel senso di ravvicinare i risultati statistici a quelli prevedibili.

Abbiamo così riscontrato che le proporzioni dei dipendenti di unioni matrimoniali fra individui di formula genotipica nota corrispondono in modo che si può ritenere probativo con quelle che sono caratteristiche del modo di trasmissione di un carattere ereditario digeno (1).

V. — Osservazioni su alcuni casi particolari.

Riconosciuto così il modo di trasmissione del carattere ereditario, unità biologica ben fissa e compatta, detto gruppo sanguigno, è conveniente esaminare alcune questioni che vi si ricollegano.

Data la categorica dipendenza delle qualità ereditarie dalla presenza nel plasma germinativo di determinati fattori, geni, trasmessi dal padre e dalla madre, ne viene di necessità che i figli potranno avere solamente quei caratteri alla formazione dei quali occorrono elementi genotipici presenti nei genitori. Questo criterio ha valore assoluto, nè si può ragionevolmente richiamare

(1) L'affermazione di v. Jeney (11) di una prevalente funzione della madre nella trasmissione delle qualità del sangue non trova nessun appoggio nella realtà. Essa rientra nel numero delle conseguenze della selezione del materiale. (Cfr. 17-24).

Nè più accettabile è l'opinione di Dyke sull'intervento di un fattore letale nella trasmissione ereditaria dei gruppi sanguigni. (Cfr. 25).

la considerazione della relatività di tutte le nostre conoscenze fondate sulla indagine sperimentale per interpretare i casi che sembrano non accordarvisi.

Quando una previsione teorica sull'incrocio di due dati individui di formula genotipica nota, trova riscontro nei risultati reali di numerosissime osservazioni, ma non concorda invece con quanto sia stato riscontrato in uno o in pochi casi particolarmente significativi, non vi sono vie di mezzo. O si può dimostrare che le osservazioni contrastanti sono errate, oppure la premessa teorica che ha servito di base al calcolo della previsione è fondamentalmente inattendibile. Questo criterio discriminativo ben chiaro e preciso deve però essere impiegato tenendo conto di tutti gli elementi che concorrono alla produzione del fenotipo da un dato genotipo.

Nelle ricerche eseguite nell'uomo esiste ancora una terza possibilità. Quella che uno od entrambi i genitori de jure non lo siano anche di fatto (adulterio, sostituzione d'infante).

Se si riuniscono in un quadro sinottico le varie combinazioni genotipiche del carattere ereditario che abbiamo in esame (ved. tabella XXVII) risultano chiaramente delimitati i gruppi sanguigni ai quali possono appartenere i figli di due dati genitori.

TABELLA XXVII.

Unione matrimoniale	Gruppi sanguigni possibili nei figli			
I + I	I	—	—	—
I + II	I	II	—	—
I + III	I	—	III	—
I + IV	I	II	III	IV
II + II	I	II	—	—
II + III	I	II	III	IV
II + IV	I	II	III	IV
III + III	I	—	III	—
III + IV	I	II	III	IV
IV + IV	I	II	III	IV

Ma ne risulta pure la possibilità di controllare in base ai criteri dianzi ricordati se esistono elementi che contrastino con le conclusioni sulla trasmissione ereditaria dei gruppi sanguigni. Se cioè vi siano casi nei quali genitori di un dato gruppo abbiano figli di un gruppo che genotipicamente sia da ritenersi impossibile. Ed in realtà, come già abbiamo ricordato, sono consegnati nella bibliografia vari casi di questo genere ed alcuni sono compresi nel materiale raccolto da noi. Li riuniamo in una tabella.

TABELLA XXVIII.

AUTORE	Numero delle famiglie	Unione matrimoniale	Figli di gruppo sanguigno				
			Concordante		Non concordante		
Learmonth . . .	12	I + I	1 I	—	1 II	—	—
Buchanan . . .	3	I + I	4 I	—	—	2 III	—
	21	I + I	1 I	—	1 II	—	—
	22	I + I	1 I	—	—	—	3 IV
	21	I + II	1 I	2 II	—	—	1 IV
Weszeczky . . .	13	I + II	1 I	—	—	1 III	—
	15	I + III	—	—	2 II	—	—
Mino	2	I + I	4 I	—	2 II	—	—
	37	I + I	2 I	—	2 II	—	—
	16	I + II	—	1 II	—	2 III	1 IV
	21	I + II	—	—	—	—	1 IV
	28	I + II	—	2 II	—	1 III	1 IV
	75	I + II	1 I	—	—	—	1 IV
	13		16 I	5 II	8 II	6 III	8 IV

Questi casi non hanno tutti lo stesso significato, nè si prestano alla stessa interpretazione. La determinazione del gruppo sanguigno viene eseguita di solito colla semplice ricerca della agglutinabilità dei globuli rossi di fronte alle agglutinine α e β. Nell'eseguire la prova ha non piccola importanza la tecnica e la distinzione dell'agglutinazione vera dalla pseudo-agglutinazione. Senza la assoluta sicurezza che siano stati evitati fenomeni di impilamento, che possono oscurare i risultati dell'esame, non è possibile ammettere grande importanza ai dati presentati dai tre primi autori indicati nella tabella. Noi abbiamo rilevato che uno stesso siero presenta potere impilante diverso per globuli di diverse persone e che gli stessi globuli possono essere impilati da un siero e non da un altro, cosicchè potrebbe spiegarsi come solamente alcuni dei figli abbiano presentato fenomeni di riunioni in ammassi erroneamente interpretati come agglutinazione.

Un'altra possibile causa di errore consiste nella scarsa agglutinabilità che talora, assai raramente in verità, presentano i globuli di gruppo II e III. Può darsi cioè che alcuni globuli non vengano agglutinati da agglutinina α o β, non perchè realmente appartenenti al gruppo I, ma perchè scarsamente forniti di agglutinogeno, oppure perchè l'agglutinina è scarsamente attiva. Questo fatto si verifica meno raramente per i globuli del gruppo IV, che possono venire erroneamente assegnati al gruppo II o III. Anche in questo modo possono interpretarsi i casi suddetti.

Nelle ricerche eseguite da noi sono state eliminate le cause di errore provenienti dal metodo teorico di esame e da scarsa attività delle agglutinine. Si sono inoltre determinate in quasi tutti i casi riferiti le proprietà agglutinanti del siero, così da poter assicurare l'esattezza dei rilievi eseguiti.

Esisterebbero quindi, anche a limitarsi solo alle nostre osservazioni, risultati riscontrati praticamente, i quali non corrispondono ai postulati teorici. Ma qui appunto entra in giuoco la terza possibilità alla quale abbiamo accennato più sopra. Che non abbiamo elementi per escludere.

Una delle famiglie (ved. tabella I n. 2) osservate da noi presentava un fenomeno interessante. Dei quattro figli di gruppo I, tre avevano accenni di sindattilia alle dita dei due piedi (prima falange del secondo e terzo dito), sindattilia presente pure in grado assai più marcato in uno dei due figli del gruppo II. I genitori, non consanguinei, appartenevano entrambi al gruppo I. Da quanto si è potuto conoscere da indagini appositamente eseguite, l'anomalia sarebbe ereditaria in grado vario nella famiglia del padre, non sindattilo.

Sarebbe quindi questo un motivo di qualche valore per dover ritenere assicurata la discendenza di un figlio del gruppo II da genitori del gruppo I. Ma è necessario ricordare che anche in questo caso ha valore, se pure entro limiti segnati dalla consanguineità, quanto si è detto poc'anzi.

Le poche osservazioni (13 famiglie su 409, con 22 figli su 866) contrastanti con quanto si deve prevedere, dato il modo di trasmissione ereditario dei gruppi sanguigni, avrebbero un valore reale e basterebbero per rendere inattendibili le premesse teoriche quando fossero realmente sicure ed inoppugnabili. Non lo sono, per possibili errori nella determinazione del gruppo e per l'intervento di fattori sociali, che annullano ogni regolarità della trasmissione ereditaria.

Bisogna inoltre considerare un altro aspetto di questo problema. La determinazione del gruppo sanguigno, così come viene comunemente eseguita, si limita alla determinazione di una parte solamente di quell'insieme di qualità che abbiamo visto costituire l'unità biologicamente inscindibile del gruppo sanguigno. È un metodo semplice di riconoscimento del carattere stesso e praticamente i risultati che fornisce possono essere sufficenti.

Ma per una affermazione sicura sulla esistenza reale di casi i quali, ad esclusione di ogni fattore sociale, contrastino con le premesse teoriche suddette, non basta l'esame della sola agglutinabilità dei globuli rossi. Occorre saggiare tutte le altre qualità dei globuli e del siero che costituiscono il gruppo sanguigno. Ma ancora e meglio sarebbe opportuno avere la prova indiscutibile della differenza di gruppo degli individui in esame. Le ricerche di Hooker e Anderson hanno indicato la via, per quanto indaginosa, che si può seguire.

Escluso pertanto che esistano per ora elementi positivi, che possano mettere in dubbio le modalità della trasmissione ereditaria dei gruppi sanguigni così come le abbiamo tratteggiate, resta implicitamente confermata la possibilità di applicazioni alla risoluzione del problema della paternità, che è già stata accennata da v. Dungern e H. e poi successivamente da Ottenberg e dagli altri autori.

Dalla tabella 27 risulta che ciò può avvenire solamente per le unioni I + I, I + II, I + III, II + II, III + III, che sono anche le più frequenti. Nel materiale da noi raccolto esse sono 333 su 407. È precisamente la loro frequenza che dà una certa importanza a questo problema. Come criterio di giudizio per escludere che un individuo possa essere figlio di due dati genitori può anche servire con non minore fondamento teorico ed empirico l'esame di altri caratteri ereditari. Il gruppo sanguigno ha però il vantaggio di essere, per quanto consta finora, indipendente nella sua manifestazione da elementi provenienti fatte per esempio sull'esame del colore dei capelli, dei peli, o di altri caratteri ereditari geneticamente ben conosciuti.

Torino, agosto 1923.

BIBLIOGRAFIA.

1. BUCHANAN J. A. *Medicolegal Application of the Blood Group.* J. A. M. A., 14 January 1922, vol. LXXVIII, n. 2, pag. 89.
2. BUCHANAN J. A. *Medicolegal Application of the Blood Group.* J. A. M. A., 15 July 1922, vol. LXXIX, n. 3, pag. 180.
3. DUNGERN v. E. und HIRSCHFELD L. *Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes.* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. I Teil Orig., 1910, vol. VI, pag. 284.
4. DYKE S. C. *On the Medicolegal Importance of the Blood Groups.* The Lancet, 1922, vol. II, pag. 1271.
5. DYKE S. C. and BUDGE C. H. *On the Inheritance of the Specific Isoagglutinables Substances of Human Red Cells.* Proceed. of the R. Soc. of Med., 1923, vol. XVI (Sect. of Path.), p. 35.
6. GRAFE und GRAHAM. *Untersuch. ueber Isolyse.* Münch. med. Woch., n. 43, p. 2225, n. 44, p. 2338.
7. HEKTOEN. *Isoagglutination of Human Corpuscles.* Journ. of Infect. Disease, 1907, volume IV, p. 297.
8. HESSER S. *Does Moss' Grouping of Human Blood Apply also to Isohemolysins?* Acta Med. Scand., 1922, vol. LVII, p. 415.
9. HIRSCHFELD L. et M.me HIRSCHFELD H. *Essai d'application des méthodes sérologiques au problème des races.* L'Anthropologie, 1918-19, vol. XXIX, fasc. 5-6.
10. HOOKER and ANDERSON. *The Specific Antigenic Properties of the Four Groups of Human Erythrocytes.* Journ. of Immunol., 1921, vol. VI, pag. 419.
11. JENEY v. A. *Rassenbiologische Untersuchungen in Ungarn.* Deut. Med. Woch., 1923, n. 17, pag. 547.
12. JERWELL F. Citato da J. A. M. A., vol. LXXVII, p. 1668 (21 Nov. 1922). *Ueber die forensische Bedeutung der Isoagglutination der roten Blukoerperchen beim Menschen.* Deut. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Medizin., vol. III, fasc. 1, 1923.
13. LANGER. *Ueber Isoagglutinine beim Menschen, etc.* Zeitschr. f. Heilkunde, 1903.
14. LATTES L. *L'individualità del sangue, ecc.* Principato, Messina, 1923.
15. LEARMONTH J. R. *The Inheritance of Specific Isoagglutinins in Human Blood.* Journ. of Genetics., vol. X, pag. 141.
16. MICHELI F. *Potere litico e antiemolitico del siero di sangue umano.* Comun. alla R. Acc. di Med., Torino, 1903. — Scritti medici in onore di C. BOZZOLO, Torino, 1904.
17. MINO P. *Metodologia delle ricerche genealogiche e statistiche per lo studio dell'eredità nell'uomo.* Arch. di Patol. e Clinica medica, 1923, fasc. 5.
18. MINO P. *Incompatibilità biologiche nella trasfusione di sangue nell'uomo e modo di riconoscerle.* Minerva Medica, 1923, n. 12.
19. MINO P. *Gruppi sanguigni di isolisi nell'uomo.* Riforma Medica, 1923.
20. MINO P. *Quanti sono i gruppi sanguigni umani?* Riforma Medica, 1923, n. 77, pag. 386.
21. MINO P. *Ricerche sulla modificabilità dei gruppi sanguigni.* Riforma Medica, n. 4, pag. 75.

21-*bis*. MINO P. *Sulla conservazione delle proprietà isoagglutinabili dei gl. r.* Riforma Medica, 1923, n. 1.
22. MINO P. *Ricerche sull'auto-agglutinazione dei globuli rossi nell'uomo.* Policlinico, Sez. Med., 1923.
23. MINO P. *Sulla auto-agglutinazione da trasfusioni ripetute.* Giorn. di Clinica medica, 1923, fasc. 15.
24. MINO P. *La distribuzione dei gruppi sanguigni in Italia.* Arch. di Antrop. Criminale, Psich. e Med. Leg., 1923, fasc. 5.
25. MINO P. *Sulla esistenza di un fattore letale nella trasmissione ereditaria dei gruppi sanguigni.* Arch. di Antrop. Crim., Psich. e Med. Leg., 1923, fasc. 6.
26. MINO P. *Gemelli e costituzione.* Riforma Medica, 1923.
27. MINO P. e GARLASCO P. *I gruppi sanguigni nei gemelli.* Minerva medica, 1923.
28. MOSS W. L. *Studies on Isoagglutinins and Isohemolysins.* Bull. of the Johns Hopkins Hospit., 1910, vol. XXI, pag. 63 e Folia serologica, 1910, vol. V, pag. 257.
29. OTTENBERG R. *Medico-legal Application of Human Blood Grouping.* J. A. M. A., 27 agosto 1921, vol. LXXVII, n. 9, pag. 682.
30. OTTENBERG R. *Medico-legal Application of Human Blood Grouping.* Second Communication. J. A. M. A., 25 March 1922, vol. LXXVIII, n. 12, pag. 877.
31. VERZÁR F. *Neue Untersuchungen ueber Isohämagglutininen.* Klin. Woch., 1922, n. 19.
32. WESZECZKY O. *Untersuch. ueber die gruppenweise Hämagglutination beim Menschen.* Biochem. Zeitschr., 1920, vol. CVII, fasc. 4-6

V.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI.
Direttore: Prof. A. FILIA.

Contributo allo studio del contenuto in colesterina del sangue del bambino normale ed in alcune malattie (malaria - tubercolosi)

per il dott. G. MACCIOTTA, docente ed aiuto volontario.

Per quanto dopo le prime ricerche di Filia le osservazioni sul comportamento della colesterina nel sangue dei bambini sani, e sotto l'influenza di condizioni morbose diverse, siano divenute più numerose, tuttavia tale comportamento non risulta ancora completamente definito e determina qualche contrasto. La maggior parte delle ricerche è stata condotta nei lattanti. Come criterio generale dai risultati di vari autori risulterebbe che il contenuto di colesterina nel sangue aumenta coll'età.

Nei valori registrati da Filia nel sangue totale del lattante normale al seno si rileva però una oscillazione tra gr. 0,24 % e 0,188 % in 4 bambini da 8 a 10 giorni di età, ed una media di valori minore in 9 bambini fra i 2 e i 17 mesi, oscillante intorno ai gr. 0,16 % e 0,18 % con un minimo di gr. 0,12 in un bambino di 7 mesi ed un massimo di gr. 0,23 in due casi di sei mesi; mentre in un bambino di 10 mesi tale valore è di gr. 0,18 %.

Neppure in 12 bambini allevati col latte di vacca si nota questa progressione di valori; anzi contro il valore di gr. 0,137 a 2 mesi e 5 mesi e di gr. 0,128 a 4 mesi si notano valori decrescenti a 5-6-7 e 10 mesi (gr. 0,10).

Dalle ricerche di Filia quindi, pur senza voler generalizzare, apparirebbe piuttosto che coll'aumentare dell'età la colesterina del sangue non aumenta anzi tende piuttosto a diminuire. In lattanti nutriti solo col latte di vacca la quantità di colesterina del sangue è, sempre secondo Filia, minore che nei lattanti al seno.

Valori progressivamente crescenti in rapporto coll'età hanno trovato Cannata, con un minimo di gr. 0,80 ‰ a 12 ore di età, ed un tasso di gr. 1,83 ‰ a 10 anni; De Simone, che pone l'aumento in relazione anche al peso del corpo e Castorina. Spolverini in bambini fra i 4 e gli 11 anni di età ha trovato valori oscillanti fra gr. 1,48 (a 4 anni) e gr. 2,31 ‰ a 11 anni.

Beumer ha ottenuto risultati negativi nel bilancio del ricambio della colesterina in 2 lattanti al seno, rispettivamente di 5 e di 4 mesi.

Vacker e Beck ammettono che i valori della colesterina siano in rapporto con l'alimentazione e specialmente col suo contenuto in grasso, come Filia aveva già dimostrato. È da ricordare però qui l'osservazione di quest'ultimo A. che cioè mentre il latte di vacca ha un contenuto di colesterina maggiore di quello di donna, anzi doppio secondo Chiriatti (0,160 % contro 0,080 %), nel sangue dei bambini nutriti al seno, la percentuale di colesterina è più alta che negli altri. La presenza della colesterina nel latte e la forte ipercolesterinemia delle gravide fanno supporre a Wacker e Beck che tale sostanza sia necessaria per l'organismo in via di sviluppo e che non possa formarsi per sintesi.

Secondo Strathmann Herveg invece i valori della colesterina del sangue in lattanti normali e normalmente sviluppati, sia allattati al seno che artificialmente, sono indipendenti dalla ricchezza o povertà di grasso della dieta.

Recentemente Van Maren Benzt Van den Berg afferma che i valori della colesterina del sangue dei bambini variano in rapporto a cause le più svariate.

Notevoli ricerche hanno condotto nel liquido cerebro-spinale, per il suo contenuto in colesterina, nei bambini, Spolverini che ve la trova raramente e Fabris che vi rileva oscillazioni indosabili e valori di grammi 0,010 %.

Esiste nelle ricerche sul sangue qualche punto ancora non sufficientemente precisato e che merita ulteriori indagini, primo fra essi il rapporto fra quantitativo del sangue in colesterina ed età. Ma a ciò bisogna anche premettere qualche altra osservazione e cioè che la maggior parte dei ricercatori ha praticato il dosaggio nel siero di sangue nel presupposto accettato che il suo contenuto in colesterina fosse eguale a quello del sangue totale, secondo l'opinione di Grigaut; mentre Giani ha rimarcato una notevole differenza fra contenuto di colesterina del sangue totale e colesterina del siero; secondo Wacker ed Hueck gli elementi cellulari del sangue contengono prevalentemente colesterina allo stato libero, e nei globuli bianchi si trova in quantità cinque volte maggiore che nei globuli rossi, mentre nel siero prevalgono gli eteri di colesterina, e la fibrina non contiene questa sostanza.

Thaysen poi ha trovato che la colesterina libera del siero è soggetta a forti oscillazioni e che la colesterina libera dei globuli rossi varia indipendentemente da quella del siero. Anche secondo altri ricercatori vi è notevole

divario fra contenuto del sangue totale e contenuto nel siero. Questo fatto non è senza importanza perchè alla diversità di contenuto potrebbero essere forse assegnate parte delle divergenze fra i risultati dei diversi autori, avendo per es.: Filia al contrario di altri citati, compiute le sue ricerche nel sangue totale.

Ho voluto condurre alcune ricerche su venti bambini sani di diversa età, da un mese a quattordici anni, sul contenuto normale della colesterina nel sangue, ricercando però partitamente tale contenuto nel siero, nel sangue totale e per differenza nel coagulo. Ho seguito nella ricerca il metodo di Autenrieth-Königsberg già adoperato con vantaggio da Filia e da altri Autori e che può ritenersi il più adatto per ricerche del genere in bambini, richiedendo non più di 2 cmc. di sangue e dando risultati sufficientemente esatti. I bambini al di sopra dell'anno sono stati nutriti con la dieta abituale mista proporzionalmente eguale per tutti.

TABELLA N. 1.

CONTENUTO DI COLESTERINA NEL SANGUE DI BAMBINI NORMALI.

N. d'ord.	GENERALITÀ	Età	Contenuto di colesterina in gr. ‰		
			Nel sangue totale	Nel siero	Nel coagulo
1	A. Lucia	1 m.	3,00	2,16	0,84
2	M. Pietro	1 m.	3,15	2,74	0,41
3	P. Lucia	2 m.	3,05	2,44	0,61
4	P. Gavino	4 m.	2,64	2,00	0,64
5	S. Andrea	6 m.	2,70	2,14	0,54
6	S. Angelina	7 m.	2,65	2,05	0,60
7	M. Paolo	8 m.	3,59	2,96	6,63
8	P. Mario	1 a.	2,60	2,00	0,60
9	S. Gino	13 m.	3,40	2,64	0,56
10	D. Filomena	15 m.	3,60	2,26	1,34
11	D. Paolina	17 m.	3,32	2,36	0,96
12	D. Mario	3 a.	3,08	2,22	0,86
13	P. Rosolino	3 a.	3,24	2,51	0,73
14	S. Angelino	3 a.	3,40	2,74	0,66
15	P. Lucia	4 a.	3,12	2,15	0.97
16	S. Pietro	5 a.	3,10	2,00	1,10
17	F. Nicoletta	7 a.	2,65	1,94	0,71
18	D. Maria	8 a.	2,84	1,92	0,92
19	F. Elena	10 a.	2,23	1,58	0,65
20	S. Andrea	11 a.	2,12	1,47	0,65

Appare dall'esame dei dati numerici esposti che il contenuto in colesterina del sangue totale e quello del siero di sangue del bambino, in contrasto con l'opinione di diversi autori, non si identificano, ma esiste anzi tra essi una notevole differenza di valore che generalmente rappresenta circa 1/4 del valore globale, ma che può spingersi anche a più di un terzo. Sia nel sangue totale che nel siero però si può rilevare un rapporto abbastanza costante con l'età, ma in senso inverso a quello rilevato da altri autori e cioè: il tasso colesterinico del sangue totale va decrescendo in rapporto con l'aumentare dell'età, passando in tal modo dalla cifra di grammi 3.59 ‰ a sette mesi a quello di grammi 3.20 ‰ a tre anni, grammi 2.65 ‰ a sette anni, grammi 2.12 ‰ a undici anni. Tale comportamento con cifre sempre minori si rivela anche nel siero, mentre nessun regolare rapporto presentano i dati che si riferiscono al coagulo. Nei primi dodici mesi di vita però, e cioè nei lattanti, tale rapporto discendente è meno marcato, ed i valori si aggirano piuttosto attorno ad una media costante che è rilevantemente più alta di quelle ricordate da De Simone, Di Stefano, Castorina e si avvicina piuttosto ai valori trovati da Filia.

D'altro canto la media di grammi 1.91 ‰ indicata da Spolverini nel sangue di bambini sani fra i 4 agli 8 anni di vita, con un massimo di grammi 2.4 a 8 anni, rappresenta certamente un valore superiore alle medie indicate da varii ricercatori per gli adulti normali, esempio grammi 1.55 ‰, con una oscillazione massima normale fino a grammi 1.70 ‰, ed una oscillazione minima normale fino a grammi 1.40 ‰, secondo Giani; grammi 1.75 ‰ secondo Cantieri; grammi 1.40-1.80 ‰ secondo Olakewitch, grammi 1.77 ‰ secondo Klein e Dinkin, grammi 1.82 ‰ secondo Weston e Vent, mentre Grigaut, Ronzaud, Sucquet e Cabanis, considerano come media normale grammi 1.6 ‰ —. Se dunque la colesterina nel sangue aumentasse coll'età come ritengono De Simone, Di Stefano, Castorina, nel sangue dei bambini dovrebbero aversi i valori medi di molto inferiori a quelli che ho riportato, il che invece non appare nè dalle mie ricerche, nè da quelle di Filia e neppure dalle medie indicate da Spolverini.

Forse tali differenti risultati possono essere attribuiti alla variazione della quota di colesterina esogena per una diversità di alimentazione. De Simone, per es., ha alimentato i bambini nei quali ha praticato la ricerca con latte secco che contiene una quantità minore di grasso ed apporta all'organismo una quantità minore di colesterina, come risulta dalle ricerche di Filia negli animali, nel cui sangue una dieta di latte o di grasso, ed in grado minore di tuorli d'uovo, determina un forte innalzamento del contenuto di colesterina.

Queste ricerche possono essere invocate per spiegare il comportamento quantitativo della colesterina rispetto all'età: nei lattanti infatti, in rapporto all'alimentazione esclusivamente lattea, io ho ottenuto i valori maggiori sia nel sangue totale che nel siero, mentre essi vengono diminuendo man mano che colla crescita del bambino alla dieta lattea esclusiva, subentra una dieta sempre più variata, nella quale il latte ed i grassi vanno diminuendo e perdono sempre più la importanza preponderante. Le variazioni individuali in una stessa età possono essere messe in rapporto con le variazioni del peso corporeo.

Che poi questo aumento di colesterina abbia origine esclusivamente esogena o possa in parte dipendere dal più attivo ricambio organico del fanciullo, o, secondo un'ipotesi prospettata da Filia, da una mobilitazione di colesterina successiva all'eccitamento dovuto a qualche prodotto, portato in circolo dalla digestione, non è possibile affermare ancor oggi con sicurezza. Poichè alla colesterina viene oggi attribuita un'azione di difesa dell'organismo che si manifesta sempre più importante, e poichè l'organismo materno acquista una ricchezza di colesterina notevolissima, specie nel sangue, in rapporto alla gravidanza, e data l'importanza di questa sostanza nella formazione del sistema nervoso, non completa nel bambino, può pensarsi forse che la colesterina abbia funzione nell'organismo infantile, di sostituire altre difese ed altri stimoli reattivi che sorgono invece e si rafforzano mano a mano che le funzioni vitali si rafforzano e si completano nel bambino, data anche la sua funzione antitossica protettiva a favore delle cellule delle cui membrane entra a far parte.

Rimane inoltre stabilito che il dosaggio del siero non ci dà il valore totale del contenuto colesterinico del sangue perchè una quota non indifferente è trattenuta dal coagulo, quota di cui non si conoscono le oscillazioni e le variazioni, specialmente sotto l'influenza di varie condizioni morbose, e la cui conoscenza potrebbe portare a diversa valutazione delle variazioni globali.

Di queste variazioni patologiche io ho voluto studiare qualcuna non ancora studiata nel sangue dei bambini e principalmente quelle dovute alla malaria e alla tubercolosi, malattie cioè nelle quali si ha in genere una forte alterazione della crasi e del chimismo sanguigno, e nelle quali si producono notevoli fenomeni di distruzione globulare del sangue, che potrebbero far pensare in base alla moderna concezione della spiccata azione antiemolitica della colesterina, ad una deficienza di detta sostanza, a causa della malattia. Oltre a questi gruppi principali, ho avuto occasione di portare la mia indagine su qualche broncopolmonitico e nefritico.

L'importanza che alla colesterina viene attribuita dalla maggior parte degli autori come sostanza capace di determinare con un meccanismo vario, ma specialmente con una spiccata azione antiemolitica e antitossica un aumento della resistenza individuale organica alla malattia, ha dato origine a ricerche interessanti sulle variazioni indotte nel contenuto di colesterina nel sangue o del siero di sangue dei bambini in rapporto a vari stati morbosi, specie a quelli che esercitano una notevole azione anemizzante.

Cannata nel siero di sangue dei bambini eredo-luetici ha trovato valori di colesterina molto varii, forse leggermente alti, nel maggior numero dei casi, ma indipendenti ad ogni modo dall'esito della reazione di Wassermann e dall'entità delle manifestazioni eredo-luetiche, confermando in ciò i risultati di Gaucher, Paris e Desmolier, mentre altri autori (Carbone e Nizzi) attribuiscono alla colesterina una notevole influenza nel meccanismo di detta reazione, che Pighini ha poi trovato positiva nel liquido cefalo-rachidiano, solo quando in questo è presente la colesterina.

È assodato poi che il fegato sifilitico contiene 10-15 volte più colesterina della norma.

De Simone nei neonati eredo-luetici ha trovato invece notevole diminuzione del tasso colesterinico del siero di sangue e lo attribuisce sia all'infezione luetica, sia al diminuito peso del corpo, ed ai diminuiti mezzi di difesa degli organismi con tara luetica.

Ipocolesterinemia è stata osservata nel siero di sangue degli scarlattinosi (Stern); nel periodo esantematico della varicella, ma in misura modica (Wentzler); in anemie da varie cause, in alcune delle quali Cantieri ha impiegato con successo la colesterina a scopo terapeutico; nel morbo di Barlow; nelle lente riparazioni dei disturbi di nutrizione dei bambini (Strathmann Herweg); nell'ittero emolitico (Rosenbloom, Jacod, Kelvy).

Un rapporto non costante fra contenuto di siero ematico in colesterina e manifestazioni diatesiche, nè alcun parallelismo fra tasso di colesterina del siero e stato di nutrizione del bambino ha constatato in bambini affetti da diatesi essudativa Di Stefano. Però, su 20 casi, in 12 ha osservato una vera ipocolesterinemia e solo in quattro un lieve aumento, e, poichè il fegato che Grigaut considera come l'organo deputato ad eliminare la colesterina come acido colalico, nei bambini malati di diatesi essudativa è stato da Ventura trovato frequentemente ipertrofico, Di Stefano pensa che l'ipocolesterinemia dipenda da aumentata eliminazione, ed invoca il diminuito tasso di colesterina del sangue in tali malati per spiegare la frequenza in essi di processi infiammatori della cute, mucose, organi linfoidi. Strathmann Herweg in questi malati invece raramente ha trovato importanti deviazioni dalla norma.

Castorina nel sangue di 18 bambini affetti da leishmaniosi ha trovato un tasso di colesterina generalmente basso, solo in un caso normale. Le percentuali più basse sono state riscontrate nei soggetti malati da più lungo tempo e in quelli più deperiti. La regressione dei sintomi e la guarigione sono state accompagnate da un aumento del tasso colesterinico.

Nessun aumento nel siero riscontra Beumer in forme gravi e leggere di nefriti acute emorragiche nei bambini; leggero aumento può verificarsi invece dopo la cessazione dello stadio acuto.

Le nefrosi invece, decorrono con un aumento del contenuto in colesterina del siero, aumento sempre elevato e che può mantenersi alla stessa altezza, indipendentemente dalla presenza di edemi, dalla quantità di albumina eliminata, e dalla febbre, fatto confermato negli adulti da Alessandri. Dalla diminuzione o dall'aumento del tasso colesterinico del sangue nei nefritici, Port trae elementi prognostici sfavorevoli, mentre li trae favorevoli da una situazione di equilibrio. Tanto nelle nefrosi che nelle nefriti dei bambini si verifica un aumento notevole della colesterina surrenale, mentre la distribuzione di essa nel sangue nei singoli organi è affatto irregolare; non esiste alcun parallelismo fra contenuto del sangue e delle capsule surrenali (Beumer).

Valori superiori alla norma ha riscontrato Strathmann-Herweg in varie infezioni, sepsi, piodermiti e forme tubercolari dei bambini.

Le variazioni del contenuto di colesterina dei vari organi in bambini affetti da varie forme morbose sono state studiate da Beumer, che ha trovato scarsa in varie malattie la colesterina del pannicolo adiposo sottocutaneo e

privo di significato il contenuto di colesterina degli organi, eccettuata la degenerazione colesterinica dei reni nefrotici; grandi oscillazioni presenta il contenuto delle capsule surrenali.

Filia ha trovato che la colesterina esercita in vitro, un'azione neutralizzante sulla tossina difterica, mentre pare priva di qualsiasi azione sulla tossina iniettata in animali anche nella dose mortale minima.

Ho esaminato principalmente tre gruppi di bambini malati e cioè malarici, tubercolotici polmonari e broncopolmonitici acuti. Tutti i bambini esaminati sono stati ricoverati in clinica e sottoposti a rigoroso controllo, tenuti a letto ad una dieta costante per tutta la durata dell'esperienza. In tutti, specie nei malarici e tubercolotici, ho tenuto conto delle condizioni generali; e nei malarici ho praticato in parecchi casi il dosaggio nei tre caratteristici periodi: preacessuale, acessuale e post-acessuale.

Tabella N. 2.

Contenuto di colesterina nel sangue di bambini malarici.

N. d'ord.	Generalità	Età	MALATTIA sue fasi - condizioni organiche	Temp all'atto del salasso	Colesterina in gr. per 0/00	
					Nel sangue totale	Nel siero di sangue
1	S. Assunta	5 a.	Malaria cronica. Forte deperimento organico ed epato e splenomegalia	ap.	2,22	1,98
2	S. Peppina	9 a.	Malaria recidivante. Legg. deperim. organico. Discreto tumore di milza	»	3,08	2,16
3	G. Salvatore	4 a.	Malaria terzana. Buone cond. gen. Tumore di milza	»	2,45	1,98
4	S. Gavino.	3 a.	Malaria quartana. Buone cond. gen. tumore di milza	» 39,1	2,65 2,26	2,22 2,02
5	P. Giacomo.	7 a.	Malaria quart. Recidivante. Forte epato e splenomegalia. Notev. ittero emolitico	ap.	2,98	2,08
6	B. Carlo	12 a.	Malaria recidivante. Discreta splenomegalia. Si pratica l'esame nelle varie fasi di un accesso. .	» 39,7 ap.	2,29 1,64 2,15	1,95 1,16 1,84
7	C. Vincenzo.	2 a.	Malaria cronica recidivante. Profondo deperimento organico. Modica splenomegalia. Forte epatomegalia. L'esame si pratica come nel precedente	» 40,1 ap.	3,44 2,71 3,40	2,72 2,00 2,50
8	S. Luigina	7 a.	Malaria terzana recidivante. Notevole deper. ed oligoemia secondaria. Splenomegalia. L'esame si pratica nelle varie fasi di un accesso. . . . . . Dopo 24 ore	» 39,6 36,8 ap	2,45 1,97 2,25 2,50	1,74 1,31 1,55 1,70
9	P. Gavino	6 a.	Malaria terzana. Condiz. gen. discrete. L'esame si pratica come nel precedente	37,1 40,0 36,7	2,68 2,00 2,45	2,00 1,46 1,90
10	P. Antonio	3 a.	Malaria terzana Come il precedente . . .	36,9 38,9 36,5	2,51 2,10 2,35	1,90 1,50 1,75

TABELLA N. 3.

FORME TUBERCOLARI.

N. d'ord.	GENERALITÀ	Età	MALATTIA sue fasi - condizioni organiche	Temp. all'atto del salasso	Colesterina in gr. per 0/00	
					Nel sangue totale	Nel siero di sangue
1	D. Salvatore	8 a.	Bronco alveolite tuberc. bilat. Forte dep. organ.	37,2	2,34	2,10
2	R. Maria	7 a.	Infiltr. apicale sinistra. Legg. dep. org.	ap.	2,36	1,92
3	B. Luigia	10 a.	Bronco alveolite tubercolare apicale, con caverna polm. a destra. Cond. generali scadenti	37,3	3,08	2,36
4	L. Nicolino	7 a.	Meningite tuberc. Cond. gen. scadenti	ap.	3,04	2,16
5	S. Pietro	3 .	Bronco alveolite tuberc. diffusa con fortissimo deperimento organico	38,6	2,45	2,00
6	P. Pietro	5 a.	Bronco alveolite tuberc. bilater. forte deperim. organico	37,9	1,80	1,45
7	S. Antonio	4 a	Bronco alveolite tuberc. destra e notevole deperimento organico	39,4	1,94	1,50
8	G. Angela	6 a.	Bronco alveolite tuberc. bilat. e forte dep. organ.	38,9	1,95	1,46
			BRONCO-POLMONITI ACUTE.			
1	C. Giovanni	3 a.	Bronco-polmonite diffusa. Condiz. gen. buone	38,2	2,56	2,16
2	C. Giuseppino	12 a.	Bronco-polmonite lobo super. sinistro. Condizioni generali buone	39,0	2,64	1,92
3	P. Raimondo	5 a.	Bronco-polmonite dei due lobi superiori. Condizioni generali scadenti	37,3	2,16	1,70
4	C. H. Elisa	3 a.	Bronco-polmonite destra. Acme	39,5	2,20	1,70
			Tre giorni dopo in piena risoluzione	37,4	3,00	2,30
			Due giorni dopo risoluzione completa	36,3	3,40	2,50
5	A. Nino	4 a.	Bronco-polmonite destra. Acme	39,5	2,30	1,90
			Dopo avvenuta la completa risoluzione	36,7	3,20	2,40
1	P. Mario	5 a.	Nefrite acuta. Notevoli edemi	Album.‰		
			Notevole cilindruria	3	2,40	2,08
			Dopo tre giorni edemi scomparsi	0,5	2,84	2,36
			Dopo 13 giorni cond. buone, sedimento normale.	0	3,02	2,64
1	S. Gilda	9 a.	Epilessia	—	3,02	2,36

Dall'esame dei risultati esposti per ogni singolo gruppo di malati, rileviamo nei malarici valori leggermente sub-normali durante il periodo di apiressia nei casi 1, 3, 4, 8, 9, 10, nei quali l'infezione durava già da qualche tempo, ed era presente un discreto deperimento organico ed una notevole anemia mentre negli altri casi vi sono all'incirca valori normali tanto nel sangue in toto che nel siero. Decise variazioni osserviamo durante l'acme della temperatura, e precisamente: nell'accesso la colesterina sia del sangue totale che del siero diminuisce notevolmente (casi 4, 6, 7, 8, 9, 10) per poi risalire durante la successiva fase della defervescenza fino ai valori normali o quasi. Tale diminuzione, modica nel 4° e 9° caso, è notevole negli altri e risulta indipendente dalle condizioni generali di nutrizione del bambino, poichè nel 6° caso,

p. es., si trattava di un bambino in buone condizioni di nutrizione, mentre nel 7° le condizioni generali erano assai scadenti.

Tali risultati sono in disaccordo con quelli ottenuti negli adulti da Giani che in 8 casi ha osservato cifre leggermente superiori alla norma ed aumento di tali valori, per quanto modico, in rapporto all'elevarsi della temperatura, al contrario delle altre malattie infettive. Porak invece ha osservato nella febbre malarica continua costante ipocolesterinemia che si accentua con l'aggravarsi dei sintomi. In 16 casi di malaria cronica poi, contro 9 reperti normali, ha trovato tre volte aumentata e 4 diminuita la colesterina nel sangue. I dati che io ho riscontrato si accordano piuttosto con quelli riscontrati da Castorina per un'altra malattia del sangue con notevole compromissione splenica e cioè la Leishmaniosi.

Notevole è l'osservazione del caso n. 8 nel quale si era presentata originariamente una porpora a fondamento causale malarico; in questo caso la colesterina nel sangue appare più bassa ancora che negli altri e la introduzione di colesterina, sotto forma di coleolo-Serono ha determinato la rapida scomparsa della porpora in unione al chinino.

Nei tubercolotici osservati il tasso colesterinico del sangue rimane normale o leggermente diminuito nei casi con apiressia, senza rapporto alcuno sia con l'entità del processo specifico che con le condizioni generali di nutrizione organica. Nei casi febbrili invece (5, 6, 7, 8) e con fortissimo deperimento organico si rileva una ipocolesterinemia discreta, proporzionale in certo qual modo alla temperatura e alla gravità del processo. Tali risultati concordano con quelli riscontrati nell'adulto da Chauffard-Richet e Grigaut, mentre Lemoine, Eisler e Lamb e Farini trovano una costante ipocolesterinemia nella tubercolosi polmonare anche nelle fasi iniziali apicali e Weltmann ammette la esistenza di un rapporto diretto fra gravità ed estensione della malattia e tasso di colesterina nel sangue. Nel caso di meningite tubercolare riportato si ha invece una discreta ipercolesterinemia. Il comportamento nel caso n. 3 nel quale è apprezzabile una notevole ipercolesterinemia darebbe piuttosto ragione alla concezione di Valois che ritiene in linea generale che all'inizio della malattia, corrisponda una ipercolesterinemia alla fine di una ipocolesterinemia. È però da osservare che in questo malato era stata istituita da lungo tempo una cura d'intensa alimentazione a base di rossi d'uovo e latte che certamente io ritengo abbia contribuito ad elevare il tasso della colesterina.

Nei bronco-polmonitici invece si riscontra in tutti i casi ipocolesterinemia notevole durante l'acme del processo, mentre (casi 4-5) il tasso colesterinico risale gradualmente fino alla norma colla risoluzione e guarigione del processo e colla concomitante defervescenza febbrile.

Nel caso di nefrite interstiziale osservato, la colesterina nel sangue diminuisce in rapporto con l'eliminazione dell'albumina nelle urine e con la gravità del processo, toccando il punto più basso quando la perdita di albumina nelle urine è maggiore, e risalendo invece al normale quando tale perdita è ridotta a zero.

In un bambino epilettico ho invece riscontrato notevole ipercolesterinemia.

Dai dati esposti su malattie diverse rileviamo la mancanza di un rapporto specifico fra comportamento della colesterina nel sangue e genere di malattia che ha colpito l'organismo, poichè si ha lo stesso comportamento per i processi diversi quale la malaria, la bronco polmonite, la nefrite con una curva discendente fino all'acme del processo, considerando come tale l'accesso malarico, e ascendente nel periodo di risoluzione e guarigione e con una forte ipocolesterinemia nelle forme tubercolari polmonari febbrili.

Si rileva dunque in genere una coincidenza fra il diminuito potere di resistenza organica che raggiunge il massimo corrispondentemente all'accesso malarico ed alle forti anemie malariche, all'acme dei processi bronco-polmonari, e la insorgenza di una ipocolesterinemia che diventa maggiore quando il processo infettivo sta per vincere completamente le resistenze organiche; mentre l'aumento del tasso colesterinico proprio al periodo di crisi e di convalescenza successivo si accorda appunto colla decisa prevalenza dei poteri reattivi dell'organismo sul processo morboso che lo ha colpito, e quindi coll'inizio del processo di reintegrazione organica. Vi è dunque nelle forme infettive cui ho accennato una notevole corrispondenza tra resistenza organica e tasso di colesterina nel sangue, ed un notevole parallelismo di comportamento, rispetto alle infezioni, colle siero-proteine.

La ipocolesterinemia della nefrite è chiaramente in rapporto col generale turbamento del ricambio organico che diventa deficiente per la continua perdita di albumina attraverso le urine, e perciò appare come una conseguenza molto probabile della diminuita resistenza organica.

In disaccordo con queste concezioni è la mancata ipocolesterinemia delle forme apirettiche o iniziali di tubercolosi polmonare, nelle quali tuttavia è indiscutibile la diminuita resistenza organica e l'inizio di processi distruttivi dell'organismo. Questo fatto è forse da attribuirsi alla dipendenza che Kawamura, Albrecht e Weltmann e poi Chauffard e Landau con ricerche istochimiche hanno stabilito tra contenuto di colesterina nel sangue e contenuto delle capsule surrenali nelle quali durante le infezioni acute diminuisce fortemente il contenuto di colesterina, mentre ciò non si osserva nei periodi afebbrili. Nè può trascurarsi, a mio avviso, il fattore alimentare perchè è certo che nei casi di malaria e polmonite osservati, la diminuzione della colesterina all'acme del processo o dell'accesso coincideva colla notevole riduzione dell'alimentazione propria di questi periodi; e così pure per i gravi stati febbrili tubercolari nei quali del resto entra in giuoco anche un minore potere di assimilazione, mentre nei periodi di guarigione, di convalescenza e nei periodi iniziali della tubercolosi polmonare l'alimentazione diventa generalmente più abbondante e più ricca.

Per l'ipercolesterinemia osservata nel bambino epilettico e nella meningite tubercolare, non è possibile trovare un'adeguata spiegazione se non forse pensando ad una possibile maggior distruzione del tessuto nervoso, ricco come è noto di colesterina.

CONCLUSIONI.

1) La colesterina del sangue nei bambini si trova sia nel sangue in toto che nel siero in percentuale maggiore, per quanto irregolarmente oscillante, nel lattante, e diminuisce col progredire dell'età. Tale diminuzione è probabilmente a carico sopratutto della quota esogena.

2) Non vi è identità tra contenuto del sangue in toto e contenuto del siero.

3) Durante l'accesso malarico, e nel periodo acuto dei processi broncopolmonari, la colesterina del sangue diminuisce per risalire nel processo di convalescenza.

4) Nella tubercolosi polmonare dei bambini si ha ipocolesterinemia spiccata negli stati febbrili e fortemente distruttivi mentre negli altri casi manca il rapporto fra tasso di colesterina ed entità del processo.

BIBLIOGRAFIA.

BEUMER H. Monatschrift f. Kinderheilkunde, vol. 15, n. 11, 1919; vol. 18, n. 5, 1920; vol. 19, n. 5, 1921; Archiv. f. Kinderheilkunde, vol. 68, fasc. I-II.

CANTIERI C. Rivista di Clinica Medica, n. 43, 44, 45, 1914; Rivista di Clinica Pediatrica, fasc. I, 1914.

CANNATA S. La Pediatria, fasc. XXII, pag. 1077, 1922.

CHIRIATTI E. Resoconto X Congresso Pediatrico, 3 ottobre 1922; Rivista di Clinica Pediatrica 1922, n. 11.

DE SIMONE R. La Pediatria, fasc. XX, pag. 1023, 1921.

FABRIS S. La Pediatria, fasc. XXIII, pag. 1057, 1921.

DI STEFANO S. La Pediatria, fasc. I, pag. 1-19.

FILIA A. Rivista di Clinica Pediatrica, n. 5, 1914; Rivista Ospedaliera, Sezione Scientifica, 1916; Biochimica e Terapia sperimentale, fasc. V, 1911.

GRIGAUT. *Le cycle de la colésterinémie*. G. Steinhel, Paris 1913.

GIANI E. *Colesterinemia*. Tipogr. Ostinelli, Como 1917.

J. W. A. F. VAN MAREN BENTZ VAN DEN BERG. *Over cholesterinaemie by Kinderenn*. Thèse de Leyden, 1921.

MALERBA L. La Riforma medica, 1921, n. 26.

CARBONE D. e NIZZI F. *Biochimica e terapia sperimentale*, fasc. IV, 1914.

PIGHINI. Centralb. f. Nerwenbelk u. Psich., 1909.

ROXUBLOOM J. e MC. KELVY I. Interstate medical Journal, febbraio 1915.

SPOLVERINI M. L. Rivista di Clinica Pediatrica, ottobre 1915.

SERONO. Rassegna di Clinica e Terapia, 15 marzo 1913.

PORT F. Deutx. Arch. f. Klin. Med., vol. 128, fasc. I.

STERN. Zeit. f. Kinderheilkunde, vol. 25, fasc. I e III, 1920.

STRATHMANN HERWEG. Monatschrift f. Kinderheilkunde, vol. 19, fasc. I, 1920.

WACHER und BECK. Berlin. klin. Woch., n. 18, 1921; Zeit. f. Kinderheilkunde, vol. 27, fasc. 60, 1920; vol. 29, fasc. 3-4, 1921.

WENTZLER. Monatschrift f. Kinderheilkunde, vol. 21, fasc. 2, 1921.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali L. POZZI ed. resp.

Anno XXXI Roma, 1° Agosto 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - T. PONTANO: *L'amebiasi intestinale in Italia.* — II. - P. FILIPPELLA: *Contributo allo studio dei Tumori primari delle capsule surrenali.*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

L'amebiasi intestinale in Italia

per il prof. dott. TOMMASO PONTANO, docente di Patologia e Clinica Medica.

Nella mente dello studioso, fino a pochi anni fa, il concetto di *infezione amebica* era strettamente legato all'altro concetto di dissenteria: libri di testo e lavori specializzati non parlano se non di *dissenteria amebica* e al più di *forme atipiche di dissenteria amebica*. L'abitudine mentale del medico si è plasmata su queste guide nel considerare i fatti, a tal punto che nella pratica egli ha cercato il malato di infezione amebica solo tra i dissenterici e al più tra gli enteritici manifesti.

Già non appena nette note morfologiche differenziali tra ameba dissenterica e ameba coli furono da Schaudinn stabilite, in tutti i paesi, il nostro compreso, fu con l'esame microscopico accertata l'esistenza di forme classiche di dissenteria amebica e ne sono testimonianze rare ma sicure pubblicazioni (La Cava, Ascoli M., Gabbi, Boeri). Ma in stridente contrasto con la rivelazione di casi sporadici di dissenteria amebica scoperti solo in particolari regioni (Calabria, Sicilia, Sardegna), da alcuni considerate come zone subtropicali, o su soggetti provenienti da regioni tropicali, era l'esperienza della frequenza degli ascessi epatici unici a contenuto abatterico, che ogni anno in quasi tutte le regioni di Italia e specialmente nelle regioni centrali e meridionali, capitavano

all'osservazione ed erano trattati di regola con la terapia chirurgica. Purtroppo le cognizioni erano così poco progredite e nel nostro e in altri paesi dell'Occidente d'Europa, che ai rari germi isolati (cocchi, b. coli, ecc.) si imputava l'origine di tali ascessi e si pensava perfino, dinanzi al pus sterile, che i germi potessero essere anche morti! Basta pensare alle basse percentuali che l'ascesso epatico raggiunge nella dissenteria amebica, alla nozione sicura che la causa della maggior parte degli ascessi epatici unici e di tutti gli ascessi epatici a contenuto sterile devono essere attribuiti all'infezione amebica, anche se manchi una dissenteria concomitante, per derivarne la sicurezza che l'infezione amebica in Italia esisteva anche al di fuori delle zone subtropicali, anche prima che le condizioni particolari della guerra intervenissero a determinare intimi rapporti di convivenza tra popoli, espressione di abitudini, di climi, di predominanze morbose tanto differenti.

Quando si vuole incolpare la guerra libica, la guerra europea nei contatti con le truppe di colore, il ritorno dei nostri soldati dall'Oriente come fonti di questa malattia fino allora quasi sconosciuta perchè eccezionale, evidentemente si deforma il senso dei fatti e dei ricordi di ogni medico anche di modesta esperienza, e si dimentica quella letteratura medica che, se pure ha i difetti del tempo, è vivo e prezioso documento storico. Ricordo a titolo d'onore i lavori di Fenoglio, che sarebbe utile rileggessero molti studiosi moderni; egli chiama l'ameba della dissenteria, da lui largamente veduta in Sardegna, a. coli; ma essa era quella stessa ameba coli che Loesch aveva visto e ben visto, contro l'opposizione dei puritani del laboratorio, quale causa di alcune dissenterie, e che solo non era riuscito a differenziare dall'ameba non patogena, l'attuale ameba coli. Ma sulla testimonianza dei lavori di Fenoglio si può asserire che nel '90 in Sardegna esisteva diffusione di dissenteria amebica. Ricordo d'altra parte i lavori di Celli e Fiocca compiuti a Roma nel '94. Gli AA. avevano potuto studiare i processi di divisione e d'incistamento *di una ameba mobilissima, con ectoplasma jalino con endoplasma granuloso, contenente corpuscoli rossi;* nell'intestino dei diarroici di Roma esisteva l'ameba hystolitica, che Schaudinn così denominò dopo circa dieci anni, se pure agli occhi dei nostri studiosi essa non aveva valore patogeno in quel tempo in cui l'entusiasmo bacteriologico metteva le bende più spesse davanti agli occhi più acuti.

L'infezione amebica esisteva adunque prima della guerra, se pure poco nota, qui e là in Italia; è certamente aumentata e maggiormente si è diffusa dopo le due guerre libica ed europea, ed è stata rivelata in parte nella sua vera importanza anche perchè la guerra è servita a richiamare l'attenzione su determinati problemi ed ha creato delle competenze nuove. Dico in parte perchè lo studio si è rivolto finora specialmente nella ricerca degli amebici tra i dissenterici; ma la vera importanza dell'amebiasi può apparire ben differente in Italia, se lo studio si allarga e l'infezione dell'intestino si riconosce al di fuori e talora in sindromi cliniche che sono in perfetta antitesi con la dissenteria.

Da cinque anni nella Clinica medica di Roma rivolgo particolare attenzione allo studio della dissenteria amebica. Fin dal 1918 («Policlinico», Sez.

Pratica, n. 48) reso edotto dai fatti, scrivevo che « è precetto necessario l'esame microscopico delle feci in tutti i diarroici » e mostravo di quale vantaggio poteva essere un tale esame a fresco, rapidamente allestito a letto del malato, per rivelare l'amebiasi clinicamente non riconoscibile. Oggi con voce più autorevole P. Carnot a distanza di cinque anni afferma lo stesso concetto con queste precise parole: « noi stabiliamo il principio della necessità di una ricerca sistematica delle amebe e delle cisti in tutti i casi dubbi di colite. Questo noi facciamo nelle consultazioni di gastroenterologia dell'Ospedale Beaujon, in cui ogni colitico è esaminato microscopicamente quanto alle sue feci ed endoscopicamente quanto al suo retto, qualunque sia il suo genere di vita e la storia della sua malattia ».

In questi anni di pazienti ricerche, durante i quali noi abbiamo potuto accumulare un materiale di studio prezioso, l'infezione amebica dell'intestino dell'uomo è a noi apparsa ben più complessa di quello che i libri non sogliano fissare nei sintetici e stringati ricordi sulla dissenteria amebica. Di queste osservazioni, che riusciranno utili a chi vede e segue malati, noi ci serviremo specialmente, aggiungendo qualche osservazione della privata esperienza per fissare i quadri più comuni assunti in Italia dalla infezione amebica, in confronto con le forme dissenteriche classiche lungamente e largamente da noi osservate in Oriente.

Quella che denominiamo amebiasi intestinale, e che abitualmente vedremo manifestarsi con quadri assai lontani dai dissenterici, ha già però la sua storia. Infatti nei quadri descritti da antichi autori si ritrova tra le forme larvate e croniche accennato il problema clinico, che tra i moderni e in Francia e in Italia felicemente è stato affrontato. Ricordo i lavori di Ravaut e collaboratori, di Carnot, di Chauffard e allievi in Francia, ricordo i lavori di Juspa, di Izar e miei in Italia. Nel presente studio, che riguarda 150 osservazioni personali, esporrò con la brevità massima quanto è il frutto delle osservazioni cliniche, tanto più che le conclusioni alle quali potrò arrivare, se a taluno sembreranno paradossali, saranno stimolo alla ricerca. Non dubito della conferma dei fatti; se essi potranno divenire patrimonio del pubblico medico, molti malati troveranno medici pronti a riconoscere e a riconoscere in tempo.

L'amebiasi intestinale nella forma dissenterica classica è rara in Italia: forme sporadiche e rare epidemie (Boeri, Franchini, ecc.); lo studio sistematico dei sofferenti di disturbi intestinali fa scoprire invece numerosi malati di amebiasi intestinale. La parola amebiasi intestinale non è impegnativa per la forma clinica; mi è sembrato che anche la denominazione di enterite amebica non risponda alla realtà delle cose, perchè non raramente l'amebiasico si allontana nelle sue manifestazioni cliniche dall'enteritico.

E passo alla descrizione delle sindromi cliniche, raggruppando i malati sotto le forme più importanti direttamente vedute e seguite.

1. *Diarrea semplice intermittente.* — È la forma più comune che assume l'amebiasi intestinale in Italia. La storia clinica dei malati sembra modellata su uno stesso stampo ed io ne riassumo una che forse ha in sè la classicità del tipo.

M. O. di anni 32, da Roma. Ha sofferto da giovinetta di una infezione tracomatosa, è coniugata con marito che soffre di disturbi intestinali; ha avuto due figli sani, non aborti.

L'attuale malattia data da tre anni. Nell'estate di tre anni fa la malata racconta che, in seguito ad una indigestione, ebbe diarrea accompagnata da dolori, che persistette per una quindicina di giorni. Non ebbe febbre, nelle feci nè muco nè sangue. Si rimise discretamente per 4-5 mesi; però cominciò a notare che per le cause più insignificanti la diarrea si ripeteva con insistenza.

La diarrea si presenta di estate più che di inverno, in rapporto specialmente con alimentazione di cibi grossolani e di verdure, sopravviene più raramente se la dieta è rigorosa e fatta con cibi leggeri. Le feci non presentano nè muco nè sangue, sono però schiumose e fetide. Negli intervalli la malata ha una sola scarica quotidiana, con feci formate. Nelle riprese di diarrea talora si sono presentati sintomi gastrici, con nausea e qualche volta vomito. Già sofferente da un anno di enterocolite (tale la diagnosi del medico curante), ebbe dopo un parto un vivo dolore alla regione destra dell'addome che lasciò in dubbio se si trattava di una malattia dell'ovaio o dell'appendice: tale dolore ogni tanto si fa sentire ancora a distanza di due anni. Da cinque o sei mesi ha dolori insistenti lombari e delle ultime costole. Poichè nell'ottobre di quest'anno i disturbi intestinali si sono intensificati, mantenendo lo stesso carattere, con ripercussione sullo stato generale, la malata chiede ricovero in clinica. Oltre alle note di deperimento e di anemia l'esame degli organi toracici è negativo; non sono ingranditi gli organi ipocondriaci; dolente è la regione ceco-appendicolare alla pressione.

L'esame delle feci ottenute in seguito a purgante salino permette di riscontrare numerose amebe istolitiche, della forma vegetativa.

La malata è stata successivamente ricoverata altre due volte in clinica per il ripetersi degli stessi disturbi; le diarree più rare, lo stato generale migliorato; l'ultima volta, a distanza di tre mesi l'esame delle feci era ancora positivo per cisti a quattro nuclei.

Questa diarrea banale, espressione dell'infezione amebica dell'intestino, giustifica appieno quanto nel 1918 noi abbiamo scritto, che cioè « l'esame delle feci s'impone in ogni diarroico, anche quando manchi ogni segno clinico della forma dissenterica » se si vuole tra di essi scovare l'amebico.

La clinica è assolutamente impotente ad apprezzare differenze tra il diarroico banale e l'amebico nel primo periodo acuto. Non però essa deve dichiararsi disarmata nelle forme di diarrea *cronica*.

La cronicità della diarrea, e la recidività, sono gli elementi fondamentali per sospettare la natura amebica: tra i diarroici, che narrano anni di sofferenze, la scoperta del malato d'amebiasi ha percentuali alte. Specialmente se in questi cronici pazienti di diarrea si associano *dolori addominali in corrispondenza dei periodi acuti* o una vaga dolenzia addominale resta nei periodi di benessere e di regolazione dell'alvo. I dolori simulano in tali casi appendiciti croniche, equivalenti di coliche epatiche, quando per avventura siano localizzati nella regione ileo cecale, nell'ipocondrio (angolo epatico del colon), oppure ricordano la dissenteria con premito e tenesmo se la localizzazione è rettale. V'ha di più: nella storia di qualche malato di diarrea recidivante si può non raramente mettere in evidenza un passato con qualche brevissimo episodio dissenteriforme: solo l'insistenza nelle domande raggiunge tale resultato: i pazienti dimenticano l'episodio che a loro può non sembrare importante.

Se questa fenomenologia associata, cronicità, dolori, episodio dissenterico, mette sulla buona strada il medico per il sospetto diagnostico, una serie di al-

tri sintomi a carico del tubo digerente, accennata, o nettamente predominante, *può distogliere e deviare dalla giusta via. La sindrome gastrica,* di cui più minutamente dirò in seguito, può volgere l'attenzione del malato sullo stomaco e fermare l'attenzione del medico su un organo che non è la sede della malattia, ma che risente le ripercussioni della parte veramente malata. Accenno alle *sindromi dispeptiche* a tipo *ipo* ed *ipercloridirico,* alle *sindromi duodenali* con ipercloridria, che talora fanno trattare questi malati per dispeptici nervosi, per malati di ulcera del duodeno o del piloro, per colecistitici calcolosi.

Uno dei sintomi rivelatori più importanti di cui io mi valgo per sospettare la amebiasi è invece una nota particolare delle feci nei periodi di tregua: i malati in genere dicono che in tali periodi *non hanno più diarrea e che hanno una sola scarica al giorno: ma le feci sono poltacee;* essi dal momento in cui si ammalarono non hanno avuto più la possibilità di vedere scibale composte, qualcuno ha una espressione assai significativa quando paragona le sue « alle feci della gallina ».

In generale, data la scarsa attenzione del medico e la tendenza dei malati a trascurare una prima diarrea, per la quale ogni paziente si sente medico sufficiente per una autoprescrizione di astringenti o di acqua durante la stagione estiva, *noi non sogliamo vedere che forme croniche.* In esse la cura insistente, ripetuta per lungo periodo, dà effetti decisivi e duraturi.

I periodi di tregua divengono a grado a grado più lunghi, i dolori scompaiono, cominciano ad essere tollerati quei cibi, che erano la causa abituale del rincrudirsi degli accessi, e infine cessa il muco e i malati guariscono.

È necessario però che a questo punto io prevenga una obbiezione. Il rinvenire in queste forme di diarrea banale le amebe patogene fa pensare ancora a qualche solitario che l'ameba hystolitica non sia la vera causa della dissenteria e che addirittura non abbia valore patogeno. Fu questo il ragionamento che deviò molti studiosi italiani nell'apprezzamento del giusto significato della presenza delle amebe. Fu uno degli argomenti capitali, giustificato in parte dall'impossibilità allora esistente di distinguere le dissenteriche dalle amebe coli. E a chi consideri il diarroico banale nel momento in cui è visto al di fuori della storia e delle minute considerazioni da noi svolte, la constatazione è davvero suggestiva: ma è questa una clinica monca, appena concessa a chi del laboratorio vuol fare l'unico mezzo di progresso delle nostre conoscenze. La clinica, al completo delle sue armi, ci dice invece che non sono questi malati affetti da diarree banali o dai catarri cronici dell'intestino, ma sono diarroici cronici, spesso con una veste particolare di sintomi piccoli ed importanti, diarroici cronici che non guariscono se non si sottopongono a lunghe cure del rimedio specifico, l'emetina; diarroici che allora guariscono quando l'amebiasi intestinale è scomparsa, purchè eventuali lesioni anatomiche non restino a base di disturbi di qualche importanza.

Nella nostra esperienza su 150 casi le forme diarroiche semplici ed intermittenti raggiungono la cifra di 50 casi.

2. *Stipsi alternata a diarrea.* — Il malato ricorre in generale al medico per disturbi intestinali: è raro che i disturbi datino da poco tempo: essi rimon-

tano ad anni intieri passati con *tregue di benessere, tra periodi di stitichezza e periodi più o meno lunghi di diarrea.* Nel tempo lontano qualche volta si riesce a rintracciare una fase acuta diarroica con dolori ed emissione o di solo muco o talora di sangue, ma è talmente lontano un tale periodo che spesso i malati non vedono rapporto coi presenti disturbi, anzi essi dicono di essere stati bene per mesi e spesso per un anno dopo tale episodio. I migliori osservatori tra i malati sogliono raccontare invece che da allora l'intestino, per il passato perfettamente regolato, è diventato irregolare, non più obbediente, debole dinanzi alle offese più comuni. Questi malati, che sono provvisti abitualmente di una spessa fascia addominale di lana, narrano che si sono assoggettati ad una dura vita di privazioni eliminando dalla loro alimentazione sughi, verdure, cereali. *Le intermittenti diarree anzi essi attribuiscono ad errori dietetici nel maggior numero dei casi, qualcuno alle cause più stravaganti* (ricordo un malato che attribuiva la ricaduta di diarrea alle correnti di aria ed aveva evidentemente..... sempre ragione), solo pochi affermano che, a *malgrado delle più dure privazioni, ogni tanto, senza causa apprezzabile, la diarrea insorge e compie il suo ciclo.* Alla diarrea si associano dolori: o dolori diffusi, o riferiti specialmente alla regione ombelicale, alla regione cecale, alla regione iliaca sinistra; spesso anzi la diarrea è annunziata da acutizzazione di dolori più o meno vivi, che si calmano con le scariche diarroiche e cessano col cessare di esse. Ma il dolore può mancare completamente, ed esistere solo un certo senso di tenesmo, in non pochi ammalati tutto si riduce ad un breve periodo di uno due giorni con tre, quattro scariche diarroiche e nulla più; ma l'episodio si ripete fatalmente costituendo l'elemento di sostegno di una malattia cronica. Nè uniforme è il racconto circa il reperto delle feci: qualcuno ha solo feci poltacee mucose, e poche scariche in un giorno, qualche altro feci liquide con abbondante muco, raramente le feci autorizzano a parlare di dissenteria. È questo anzi l'episodio meno frequente e che può intervenire come un fatto differente agli occhi del paziente e spesso anche del medico. Il ritmo di queste ricadute è variabilissimo, anche nello stesso soggetto. Esistono per esempio ammalati che avevano al principio frequenti ricadute, che sono stati abbastanza bene (dopo le più differenti terapie) anche per mesi e perfino per un anno; poi i disturbi sono ricomparsi con ritmo più lento, finchè un giorno le cose sono peggiorate a tal punto da indurli a consultare il medico. Trovo tra i miei malati soggetti che hanno la loro diarrea quasi ogni settimana, altri ogni mese, altri a più lunga scadenza. Alla diarrea seguono *periodi abitualmente di stitichezza*, di durata varia. Le ricadute di diarrea agiscono quasi come ripetuti purganti, ai quali è noto suole seguire il periodo di stipsi. Nei casi in cui la stipsi si prolunga, il malato, ricorrendo al medico, chiede il rimedio per la sua stitichezza, e se l'interrogatorio non è insistente e minuto, il malato afferma di essere da molti anni stitico; quando è costretto a confessare che ogni tanto ha diarrea, mostra come convinzione irremovibile che la diarrea è una naturale conseguenza della sua stitichezza.

Il fatto importante è che essi non evacuano o evacuano incompletamente se non ricorrono a qualche espediente. Questi malati hanno sperimentato i rimedi più vari: il solfato di sodio, i sali e le acque di Montecatini, dove si sono re

cati religiosamente per anni, risentendone ogni anno un netto se pur transitorio miglioramento; hanno preso la fenolftaleina, la cascara, l'olio di paraffina, sempre con giovamento, ma sempre senza raggiungere la guarigione, anzi hanno finito col mutare rimedio, perchè ad un tratto il disturbo deprecato ha ripreso il sopravvento. *Questa fase periodica di stipsi presenta qualche nota importante*: rimane spesso una certa dolenzia dell'addome, che qualcuno chiama bruciore, specialmente nelle fosse iliache; le feci possono essere dure, circondate il più delle volte da muco; dopo le prime scibale durissime spesso segue una evacuazione molle poltacea. Le avacuazioni si verificano ogni 2 o 3 giorni, talora ogni giorno, ma dànno al malato la netta sensazione della defecazione incompleta.

L'esame di questi malati è povero di dati obbiettivi. Lo stato generale è buono abitualmente, fiorente in qualche caso. Raramente col ripetersi dei disturbi, con le privazioni volontarie, talora anche in virtù delle improprie cure purgative prescritte, lo stato di nutrizione decade e i malati si presentano denutriti e pallidi. L'esame dell'addome dà qualche indizio importante: il più delle volte il fegato è aumentato di volume e leggermente sensibile alla pressione, esiste nella maggioranza dei casi uno spiccato dolore alla pressione del cieco, dell'angolo epatico e splenico del colon, del sigma. L'intestino grosso si può palpare contratto, nella sua porzione dell'ansa sigmoidea. Anche la regione sottoombelicale suole essere dolorosa alla pressione. L'esplorazione rettale è negativa, la rettoscopia, se il processo, come spessissimo accade, hà anche scarse localizzazioni nella parte superiore dell'ampolla e più numerose nella parte inferiore del sigma, rivela le ulcerazioni che hanno caratteristiche abbastanza nette. L'esame radioscopico mostra spasmi circoscritti o diffusi del grosso intestino, il colon trasverso per lo più contratto come una corda, e vuoto.

L'esame delle feci deve dare la conferma diagnostica e solo ad essa deve essere affidata la diagnosi. È presso che inutile esaminare le feci nel periodo della stitichezza: raramente nel muco si riscontrano forme vegetative, meno raramente le cisti sulla cui importanza diagnostica dirò tutte le riserve.

Nel periodo diarroico può l'esame essere condotto con maggiore probabilità di successo. Per mio conto preferisco, anche in periodo di diarrea, di ricorrere al purgante ripetuto. Prediligo, anche perchè rende più facile l'esame, il purgante salino; raccomando di evitare la verdura per un paio di giorni per rendere l'esame più facile e meno indaginoso. Nel secondo giorno della purga invito il malato in laboratorio o mi faccio portare il resultato della seconda o la terza scarica e procedo all'esame a fresco senza speciali manipolazioni, ma scegliendo qualche fiocchetto mucoso che non suole mancare specialmente dopo il secondo purgante. Tra i miei 150 casi ben 40 hanno presentato la sindrome di stipsi alternata a diarrea. La storia fa rimontare l'inizio dei disturbi a molti anni, da uno a dieci a quindici.

La terapia emetinica in questo genere di malati non dà mai resultati immediati. Uno dei primi sintomi a scomparire, quando esista, è il dolore spontaneo e provocato con la pressione; raramente prima dei 7-8, anche 12 mesi di cura specifica, l'ammalato può dire di avere avuto un miglioramento decisivo. Ma quando l'opera del paziente asseconda la perseveranza del medico, il resul-

tato finale non suole mancare. Alla cura specifica nei primi tempi soglio asso ciare la terapia locale, per mezzo di clisteri, medicati con successo.

3. *Forma di stasi intestinale cronica.* — Sebbene i malati di mia osservazione appartenenti a tale categoria non siano numerosi (essi si limitano a quindici casi), credo necessario insistere con qualche dettaglio su questo particolare lato del problema clinico, perchè in tutti i malati (in dieci anche da altri medici che avevano veduto i malati) la prima diagnosi si era fermata alla qualifica di stasi intestinale cronica. Ed invero il quadro clinico presenta i segni fondamentali della stasi intestinale cronica, che perciò deviano nell'orientamento etiopatogenetico.

I malati si presentano al medico accusando un disturbo predominante; *stitichezza.* Voi potete interrogare con minuzia; essi vi raccontano una lunga storia di difficoltà nelle evacuazioni, di giorni passati senza il benefizio dell'alvo, della necessità di aiutarsi col clistere o con le pillole evacuative; vi presenteranno una serie di ricette di cui la prima, la seconda, la terza etc. hanno dato per qualche tempo benefici e poi più nulla. Questi stitici cronici sono i malati che più di ogni altro ingannano il medico. Nel dettaglio riesce anche più edificante la storia del malato; egli accusa dolore sordo, o anche acuto in corrispondenza della regione ileocecale; talora è un senso di malessere, una pesantezza continua, oppure la sensazione di pienezza, di distensione del ventre, con rari episodi dolorosi acuti che si risolvono in emissioni di gas o in crisi diarroica con abbondante muco. Il dolore può irradiarsi alla regione lombare, raramente alla coscia. Qualche volta i dolori continui rendono i malati irritabili; essi occupano la regione ileocecale, la regione sottoepatica, e la regione ombelicale. L'esame del malato dà pochi fatti utilizzabili: una certa dolenzia nella palpazione profonda del colon ascendente, del cieco, l'esame radioscopico mostra in generale una stasi della prima porzione (ceco ascendente o stasi prossimale di Lane) e un peristaltismo accentuato con segni di spasmo colico. Si può dire che nulla manca per la diagnosi di stasi intestinale cronica e più esattamente di stasi della prima porzione o ascendente del tipo ipercinetico o spastico. Dei miei malati uno raccontava storia di sofferenze datante da tre anni, gli altri dai tre ai cinque anni. *In sei casi* la storia, l'esame obbiettivo, e la radioscopia facevano formulare la diagnosi di *stasi intestinale della parte ascendente;* però in tutte le radioscopie *il quadro della stasi spastica faceva sospettare come causa della sindrome eventuale presenza di ulcerazioni.* A favore di questa ipotesi in 4 casi la storia accennava ad un primissimo lontano periodo di diarrea, in qualcuno dissenteriforme, a cui aveva seguito la invincibile *stitichezza dolorosa*, solo in alcuni a lunghi intervalli interrotta da qualche scarica diarroica, la quale in genere i pazienti sogliono confondere con le evacuazioni liquide da ripetuti purganti.

Le feci macroscopicamente poca importanza diagnostica avevano: feci dure, abitualmente ravvolte da muco, miste il più spesso ad una piccola parte liquida e mucosa. L'esame microscopico, dopo il purgante, ha dato in tutti e quindici i casi la chiave del problema; la presenza dell'ameba dissenterica ci ha illuminato sulle patogenesi della sindrome, la quale altro non rappresentava che

l'espressione clinica di una enterocolite ulcerosa amebica. *L'amebiasi dell'intestino, invece di tradursi in dissenteria, si manifestava con l'opposta forma clinica della stasi intestinale.*

4. *Forma dissenterica, recidivante a lunga scadenza.* — Su questa forma io poco mi soffermo perchè è la più nota in relazione alla infezione amebica dell'intestino. Ma voglio insistere ancora su quella che è la caratteristica almeno in Italia di tale forma clinica. La recidività distingue nettamente la dissenteria amebica dalla bacillare: la crisi dissenterica, tranne casi eccezionali, ha il suo ciclo: si esaurisce con qualunque cura e talora a malgrado delle cure. Sopravviene un periodo di benessere, poi di nuovo dissenteria, per una causa inadeguata. *Il periodo di tregue può essere di completo benessere e prolungato.* Così almeno hanno affermato parecchi dei miei pazienti, anche intelligenti ed osservatori. Se abitualmente come nelle altre forme l'alvo non riacquista la sua perfetta regolarità, in qualche caso esso è regolare e *pare di assistere ad una nuova malattia che insorga a distanza di qualche tempo.* Così in una signora che ebbe dissenteria gravissima per un mese; disturbi intestinali e lo stato generale migliorarono tanto, che potè andare a nozze. Talora qualche diarrea banale. Dopo un anno si ravvivò un acuto periodo di dissenteria con tenesmo e premiti; l'esame delle feci positivo per innumerevoli amebe istolitiche.

La dissenteria non recidiva sempre come dissenteria; tra un periodo e l'altro dissenterico compaiono diarree, che si confondono clinicamente con banali diarree estive.

Purtroppo anche le forme dissenteriche pure, o quelle con alternative di diarrea banale e di dissenteria, capitano all'osservazione *dopo anni di malattia,* durante i quali i malati hanno saggiato le più varie terapie, ma non sono stati invitati mai a fare eseguire un esame di feci! Un dissenterico che ha portato la malattia quasi continuativa (egli mi diceva di aver passato la sua giovinezza.... sul vaso da notte), che era ridotto in cattivo stato, e che aveva girato mezza Italia consultando medici e facendosi ricoverare in cliniche ed in case di salute narrava di essere malato di dissenteria da 10 anni!

Due altri malati, uno di Roma, uno di Aquila, da un anno peregrinavano da un medico all'altro narrando sempre la storia di dissenteria e senza che nessuno consigliasse un esame di feci!

L'elemento utile che il medico deve mettere in evidenza per non essere deviato nella diagnosi, è, almeno per i casi da me veduti, *l'ingannatore o prolungato periodo di benessere,* qualche volta completo, che corre tra uno e lal'tro periodo dissenterico. Tra i miei 150 casi 13 hanno presentato la sindrome dissenterica recidivante.

5. Un gruppo di sindromi morbose d'ordinario episodiche o temporanee della amebiasi intestinale meriterebbero la denominazione di *forme comitate* per la caratteristica della sofferenza limitata ad un organo o ad una sezione di organo.

Anche queste sindromi dolorose troppe volte ingannano il medico, e facilmente provocano inutili interventi operativi.

Prima di ogni altra va citata la *sindrome appendicolare*: io ho nove osser-

vazioni tra i miei malati, di cui due operati, due venuti a Roma dietro consiglio medico per essere operati di appendicectomia. In uno degli operati, per confessione del chirurgo, l'appendice asportata era sana: uno, un ingegnere operato dal dott. Rossi di Spoleto, narrava frequenti tipiche coliche appendicolari; la sua appendice asportata ed esaminata era sana; dopo l'operazione le coliche continuarono, con la medesima frequenza, e, non avendo più il paziente l'appendice, furono i dolori diagnosticati per coliche epatiche e il malato fu inviato ripetutamente a Montecatini. Venne da me per disturbi intestinali: feci molli; ogni tanto, senza causa apprezzabile, diarrea; rare coliche non tipiche, ma che nettamente ricordavano le coliche epatiche.

L'inizio dei disturbi intestinali fu una diarrea dissenteriforme sofferta otto anni prima; il tipo di irregolarità dell'intestino: diarree intermittenti; il fatto che le supposte coliche appendicolari si associavano a riacutizzazioni della diarrea, mi fecero sospettare che il malato, sulle mosse di partire per Chianciano, fosse un enterocolitico da amebiasi: l'esame delle feci rivelò la presenza di numerosissime forme vegetative di amoeba hystolitica, la cura attenuò sul principio il dolore, poi rese più rare le ricadute di diarrea ed attualmente dopo un anno e mezzo di cura il paziente è ingrassato e senza alcun fenomeno doloroso. L'esame delle feci previo purgante è stato negativo per la ricerca dell'ameba.

L'appendicite amebica è stata descritta dai primi studiosi dell'argomento; che di appendicite vera si possa trattare nell'infezione amebica dell'intestino, non è chi non veda la possibilità. Si può però contestare, al lume della nostra esperienza clinica, che veramente tutte le coliche e dolori a tipo appendicolare, che si osservano nei dissenterici, siano veramente l'esponente di una vera localizzazione nell'appendice. Tre fatti fanno pensare che accanto alle vere appendiciti esistano e più frequentemente forse *le sindromi appendicolari senza appendicite* nell'amebiasi intestinale.

Il cronico ripetersi dei dolori ad accessi diagnosticati per croniche appendiciti (l'esistenza delle quali ogni giorno più è scossa dai reperti chirurgici serenamente considerati); il persistere, come nei nostri due casi, dei dolori a tipo appendicolare o delle coliche nei soggetti ai quali è stata asportata l'appendice; l'aver trovato l'appendice sana, e questo è l'argomento decisivo, in soggetti che la sindrome appendicolare avevano presentato.

Le coliche in nulla possono differenziarsi dalle appendicolari vere per la sindrome dolorosa, per i fenomeni ai quali si accompagna, vomito, nausee, ecc. *D'ordinario però il sintoma rivelatore è la costante diarrea che alla colica stessa si accompagna;* altro elemento di sospetto è la ripetizione di queste coliche appendicolari in soggetto che ha una storia lunga di sofferenze intestinali e che qualche volta ricorda una enterocolite spesso dissenteriforme nel suo anche lontano passato. Io ho un vivo ricordo di un paese dell'Oriente nel quale ho trascorso quasi due anni, ed in cui le forme amebiche eran frequenti; l'appendicectomia era stata praticata su larga scala senza successo in soggetti che non erano se non dei dissenterici o degli enterocolitici di origine amebica.

L'obbiettività di tali malati non è ricca; oltre ai punti dolorosi appendi-

colari, si trova dolente alla pressione tutto il colon ascendente, spesso il colon trasverso e il sigma. Talora sono palpabili il cieco, la cui parete è ispessita, e il sigma sotto forma di un cordone doloroso anche esso ispessito. Tali elementi obbiettivi guidano se esiste una storia di lunghe sofferenze intestinali.

6. *La colica epatica* può essere simulata con una certa esattezza dall'amebiasi intestinale. Se nelle stazioni di acque sistematicamente si esaminassero le feci dei supposti calcolosi sofferenti di intestino, molti successi assai temporanei ed insuccessi sarebbero evitati.

La colica epatica vera può essere mentita non solo, ma, e più frequentemente, quei dolori associati a disturbi gastrici che sono interpretati come coliche incomplete: dolori a distanza dal pasto, sopravvenienti specialmente la sera, diffondentisi posteriormente alla base del torace a destra.

Manca però l'itterizia, il fegato d'ordinario è modicamente ingrossato e dolente nel suo bordo. Ma il dolore più spiccato in realtà in questi falsi epatici non si appartiene al fegato ma alla regione sottoepatica, alla regione esterna dell'ipocondrio, dolore che si continua spesso lungo tutto il colon.

D'ordinario disturbi della funzione intestinale si accompagnano al fenomeno dolore. Io ho veduto una malata in cui questa diarrea era interpretata come diarrea prandiale; non si teneva conto del muco eliminato, del modico tenesmo, delle diarree intermittenti, che non avevano nessuna giustificazione, non si teneva conto della storia, con un precedente che segnava l'inizio della malattia (due anni prima) di una enterocolite prolungata per oltre quindici giorni. Tra i malati caduti alla mia osservazione presentavano come sindrome che avea impressionato il malato e guidato i medici alla diagnosi di colecistite calcolosa otto casi. La cura non porta un istantaneo cambiamento decisivo della scena, ma, se prolungata, attenua i sintomi dolorosi, poi la diarrea; finchè i malati guariscono e definitivamente delle croniche sofferenze.

7. La localizzazione in determinate zone del colon dà « *sindromi regionali* ». Poche parole sulla forma *rettale* o meglio di *rettite* che può assumere l'amebiasi intestinale. Talora primitivamente, talora come episodio nel corso cronico della malattia, la localizzazione rettale esplode con una sindrome acuta di gravi sofferenze, che estenuano i malati. Sono scariche ripetute fino a 20-30 nella giornata, con premiti e tenesmo violento, con emissione di pochissimo materiale fecale e mucoso, con irritazione locale, talora con ragadi e ulcerazioni della pelle perianale, con procidenza di emorroidi dolorose e sanguinanti. La forma di rettite, che davvicino richiama la sindrome dissenterica, d'ordinario è ben diagnosticata dai medici, anzi serve, quando essa sopravviene, a richiamare l'attenzione dei malati e del medico, sul contenuto parassitario delle feci.

8. Quella invece che trae in inganno è *la forma stenosante del retto*, sul cui conto d'ordinario è emessa la diagnosi di tumore, di cancro.

La diagnosi si ritiene giustificata anche dalla diarrea e dalla dissenteria, che si associa alla forma stenosante: è noto del resto come i cancri del retto non raramente assumano il carattere dissenteriforme. Questa forma stenosante è stata già descritta da altri autori e recentemente vi ha richiamato l'attenzione Izar. Io posso ricordare una delle mie storie più interessanti in cui la

stenosi fu interpretata e come tumore e come stenosi rettale sifilitica. Un uomo di 53 anni, che contrasse lues a 19 anni, a 24 cominciò ad avere diarrea con muco e sangue, con premiti e tenesmo. I medici del tempo pensarono ad una rettite sifilitica e prescrissero cure generali mercuriali e cure locali (clisteri astringenti). Per lunghi anni il malato si curò con cure specifiche (mercuriali e polveri di Pollini), ma la intermittente dissenteria persistette. Dopo una diecina di anni fu riveduto e con l'esplorazione rettale fu diagnosticata una stenosi a distanza di 8 centimetri dall'orifizio anale, di natura luetica. Continuarono inutilmente le cure mercuriali. Un tentativo di dilatazione da parte di uno specialista e causticazioni delle ulcerazioni visibili sulla guida del rettoscopio portarono a miglioramento del premito, del tenesmo.

Dopo 20 anni un chirurgo a Bologna sospettò un tumore e voleva procedere all'atto operativo, che fu rifiutato dal paziente. Ho veduto il malato dopo 20 anni dall'inizio della sua malattia. La stenosi è immutata, ma immutata la sindrome dissenterica intermittente. Dopo un periodo di benessere, frequente specialmente durante l'inverno, in estate riprendono i disturbi con evacuazioni mucose e sanguinolente e talora con vere emorragie. La storia della dissenteria che aveva preceduto la stenosi, la rarità della rettite sifilitica, la stenosi il cui grado non era gran che peggiorato a tanta distanza di tempo, mi indussero ad esaminare le feci in una delle tante ricadute di dissenteria. Trovate le amebe dissenteriche e curato intensamente l'infermo, siamo riusciti ad evitare le ricadute di dissenteria, a sopprimere quasi l'eliminazione di muco che usciva spesso dal retto per lo innanzi senza che il malato se ne accorgesse; solo recentemente enterorragie piuttosto gravi dell'ultima porzione dell'intestino ci dicono che la mucosa è in stato di riparazione con varici che facilmente sanguinano. La amebiasi intestinale può simulare il tumore, e, in peculiari condizioni, nella forma stenosante può confondersi con la stenosi sifilitica. L'esame delle feci solo può dirimere il problema di cui l'utilità per il malato è di vitale importanza.

9. Se finora noi abbiamo osservato sindromi in rapporto con la localizzazione, due sindromi date dall'amebiasi hanno un valore particolare, perchè esse provengono da un meccanismo assai differente, la *dispeptica e la duodenale*. *Nella forma dispeptica* predominano nel quadro clinico disturbi a carico dello stomaco: i malati si lamentano di digestioni lente, di eruttazioni; specialmente dopo i pasti fastidioso peso epigastrico, pirosi disgustosa, facile cefalea, cerchio intorno al capo. Essi devono ricorrere al bicarbonato sodico o alla magnesia per attenuare il disturbo. Fra i miei casi, cinque narravano a lungo la storia di dispepsia, come tale curata da altri medici. Alcuni si lamentano di forte acidità, con bruciore o senso di dolenzia diffuso a tutto l'addome.

10. *Nelle sindromi duodenali* sono caratteristiche la periodicità del dolore, che sopravviene qualche ora dopo il pasto e che passa o si attenua il più delle volte con alcalini e con l'ingestione di bevande specialmente calde. Nelle due categorie di malati i sintomi a carico dell'intestino, sempre presenti, passano quasi sempre in seconda linea: in generale questi malati si lamentano di stitichezza, con qualche dolore specialmente a destra nella regione cecale, di emissione di muco, di diarree periodiche che essi considerano come conseguenza della stipsi.

Si può ricavare nei ricordi del passato una storia di dissenteria. Fra i miei casi di sindrome duodenale tipica (in numero di 8) io voglio ricordare per sommi capi uno dei casi più interessanti. Una giovane signora durante la stagione estiva del 1919 si trovava ad Amalfi, quando fu colta da diarrea con scarsi dolori ed emissione di muco. La diarrea durò pochi giorni; l'alvo normale per numero di evacuazioni, le feci molli poltacee. Cominciarono però insistenti dolori in corrispondenza della regione ileo-cecale. Un primo medico interrogato a Napoli, pensò si trattasse di ovarite, un secondo medico diagnosticò appendicite e consigliò l'atto operativo. A poco a poco la sindrome dolorosa migliorò notevolmente e rimase solo un senso di dolenzia e di bruciore che la malata riferiva all'intestino. Tra scarse irregolarità dell'intestino, con emissione di feci abitualmente poltacee e con qualche lieve riacutizzazione diarroica, con premiti, trascorse un anno. Si presentarono nell'estate del 1920 periodicamente dolori epigastrici a tipo di crampo e di bruciore insorgente dopo 3-4 ore dal pasto. I dolori subivano una netta attenuazione con gli alcalini e un periodo di tregua con la somministrazione di polveri inerti (bismuto e bario). Ma nell'ottobre 1920 ricominciarono più fastidiosi i dolori dello stesso tipo, tanto che la malata si decise a venire a Roma.

L'esame del succo gastrico, l'esame radioscopico mostrarono forma e secrezione, funzione motoria sia dello stomaco che del duodeno normale. All'esame delle feci chimicamente presenza di piccole quantità di sangue e a fresco si rinvennero tipiche forme vegetative di ameba hystolitica (2° esame). Allora fu possibile indagare e valorizzare sia la prima diarrea iniziatasi in Amalfi, sia il carattere poltaceo delle feci, sia la facile insorgenza di diarree di poca durata; in rapporto con l'amebiasi furono messe la sindrome ovarica e appendicolare nella quale due specialisti a distanza di pochi giorni non si erano trovati d'accordo, fu la malata sottoposta a cura intensa emetinica. Nel 1922 ho riveduto la paziente migliorata notevolmente, senza dolori, senza recidive. Ha continuato la terapia per 7 mesi. Ha avuto poi due gravidanze ed ora sta benone: le feci sono negative per l'ameba hystolitica, non più dolori a sindrome duodenale.

Sono descritte dagli autori forme di amebiasi a *tipo anemizzante*, sono descritte forme *con febbre a tipo tubercolare;* io non ho osservazioni del genere.

Devo invece ricordare un caso di grande interesse clinico in cui *una epistassi cronica* della narice sinistra aveva ridotto il malato in uno stato gravissimo (anemia secondaria grave con lipotimie), tanto che fu condotto in Clinica in barella. Il malato era stato operato 4 anni prima di ascesso epatico. Guarito dell'atto operatorio, era stato bene per qualche tempo. Poi erano cominciate emorragie dalla narice sinistra. Uno specialista pensò alle varici del naso e volle procedere a causticazioni senza resultato, un altro specialista consigliò una cura generale e per questo lo inviò in Clinica. Nell'esame del malato oltre all'anemia spiccata (emazie 1,800,000, Hb 25 %, valore globulare 0.69, leucociti 5900) ed a una dilatazione del cuore, si trovava una spiccata dolenzia dell'addome nel decorso del colon. Le feci erano diarroiche, contenevano muco e numerosissime forme vegetative di amoeba hystolitica. La storia ac-

curatamente raccolta poteva mettere in evidenza una dissenteria intermittente durata almeno sei anni.

La cura intensa emetinica migliorò rapidamente la dissenteria, lo stato generale riprese, mentre le emorragie nasali, meno insistenti, tendevano a diminuire per quantità. L'ammalato a poco a poco potè lasciare il letto e si rimise completamente senza nessuna cura locale, sì da divenire irriconoscibile nello spazio di un anno, ed anche ora a distanza di 4 anni sta bene.

Forse con ulteriori osservazioni questa poliedrica figura dell'infezione amebica dell'intestino, che i libri ci solevano raffigurare ischeletrica nel monotono schema della dissenteria e della diarrea si arricchirà ancora di sindromi, che accresceranno la nostra sorpresa, colmando con constatazioni attuali le lacune delle nostre osservazioni passate, talora inesplicabili, talora con semplicità e senza sospetti risolute.

Caratteri fondamentali clinici comuni alle forme di amebiasi intestinale.

Noi ci siamo soffermati sulle sindromi di amebiasi osservate in Italia, perchè abbiamo voluto, con la descrizione clinica mettere in guardia l'osservatore: spesso la dissenteria manca del tutto, la sindrome clinica che riveste l'affezione ha tali note da fuorviare l'attenzione del medico e da condurlo lontano dalla verità. Nell'analisi abbiamo cercato di fissare le sindromi principali direttamente osservate; l'utilità dei rilievi sarà però maggiore, se noi possiamo riunire i caratteri clinici comuni, i quali legano sindromi opposte e possono tradursi in una guida diagnostica generale del gruppo: non credo che le sindromi da me osservate siano tutte quelle che l'amebiasi può provocare.

Nell'enumerare e nell'analizzare queste caratteristiche, accenneremo alla patogenesi, per risalire alla patogenesi delle sindromi stesse, alla luce delle moderne concezioni fisiopatologiche dello stomaco e dell'intestino.

1) *La recidività, la cronicità.* La recidiva è forse la caratteristica più importante, in tema di diagnostica dell'amebiasi intestinale: come nella malaria agli occhi degli osservatori antichi apparve talmente importante il fenomeno della recidiva che essi sentirono il bisogno di dare l'appellativo alla febbre di *recidivante*, così nella sintomatologia intestinale da amebiasi la recidiva è il fondamento del tipo morboso.

Bisogna intendersi sulla recidiva. Non si deve credere che la recidiva riproduca nella sua integrità la primitiva sindrome morbosa. Può ad esempio una enterite amebica dissenterica recidivare come tale a scadenza più o meno lunga, può invece recidivare con una semplice diarrea; può, nel corso di una malattia lunga dell'intestino, caratterizzata da diarree, da stipsi periodiche, chiamata dai pratici enterocolite, comparire l'episodio della recidiva sotto forma dissenterica di breve durata. Ma il punto essenziale è che *in questa affezione tutto il corso è fatto da periodi di benessere o di relativo benessere, alternati con segni di sofferenza intestinale.* Conseguenza diretta di tale andamento clinico è *la cronicità* della malattia stessa. Essa raramente è interrotta dall'intervento del medico o perchè questi non è chiamato ad intervenire, o perchè egli non ne riconosce la natura. Noi possiamo affermare, ed in questo

troviamo concorde qualche osservatore esotico, che malattie di tal genere possono durare anni, ed in una delle nostre osservazioni (quella di stenosi interpretata come sifilitica) la malattia durava almeno *da trenta anni*.

2) *La diarrea* non suole mai mancare *come episodio*. Talora è l'esponente più importante della malattia. Il periodo dissenterico è il più fugace, la diarrea banale il sintoma più resistente e più notato dai malati. Il dolore non manca che raramente quale compagno della prima diarrea o delle recidive: dolore localizzato alla regione iliaca, come una barra alla regione ombelicale, al sigma e all'ultima porzione dell'intestino, traducentesi come premito e tenesmo. Le feci non hanno caratteristiche particolari come sono notate per le forme dissenteriche. Poltacee, liquide, talora perfino dure, contengono abitualmente muco. Queste scariche di muco possono essere episodiche, e, col dolore descritto, riprodurre quelle coliche muco membranose su cui tanti fiumi d'inchiostro sono stati versati. In ogni caso di coliche muco membranose, distanziate da periodi di diarrea invincibili, si deve purgare il malato ripetutamente e ricercare diligentemente l'ameba dissenterica.

Il sangue nella ricerca microscopica abitualmente si ritrova in misura variabile, può però mancare in determinati periodi della malattia. I *flagellati* (cercomonas, lamblia, ecc.) sono abituali compagni dell'ameba dissenterica. Ma, come ho avuto occasione di dire a proposito delle varie forme cliniche di amebiasi, la diarrea può limitarsi a qualche scarica poltacea. Talora i malati hanno una sola scarica al giorno, ma essa non è formata, e la maggior parte dei malati finiscono col ricordare l'episodio acuto, dopo il quale le irregolarità nella composizione delle feci sono cominciate. Accanto alle feci « di gallina » qualche malato cita la prima parte dura e poi una rapida e facile scarica di feci molli. In qualche stadio della malattia *la diarrea manca* e il malato si presenta come uno stitico, ricordando la stitichezza come sofferenza di qualche anno: solo la storia accuratissima, le caratteristiche del dolore e l'esame ostinato delle feci può mostrare la vera causa delle sofferenze di questi, che sono i malati più difficili ad essere riconosciuti.

3) *Il dolore*. Abitualmente il disturbo nell'evacuazione si accompagna a dolore: l'osservazione del dolore in ogni forma riveste la caratteristica del dolore a carico dell'intestino colon. Esso abbraccia tutto l'addome, lo circonda, come dice qualche malato, talora invece è limitato ad una delle zone del grosso intestino, al ceco, al sigma, all'angolo epatico, all'angolo splenico, al colon trasverso, al retto. Dolore abitualmente critico, che accompagna le ricadute, e suole scomparire con esse. Resta spesso una particolare sensibilità delle zone dolorose, ora sotto forma di dolenzia, ora sotto forma di bruciore. Obbiettivamente è raro trovare ammalati in cui il dolore non si possa suscitare specialmente sul cieco e sul sigma; nelle forme antiche, si riesce a palpare la parete intestinale ispessita.

Ma il dolore, che può mettere a dura prova l'acutezza del medico e che qualche volta non è resolubile nel suo vero significato, è il dolore, che compare a crisi acute sotto forma di *colica*, e che si localizza in zone dove esistono organi cavi, capaci di determinare veri dolori a tipo di colica; mi riferisco spe-

cialmente all'*appendice*, alla *vescica biliare*, alla *pelvi renale*, allo *stomaco*, al *duodeno*. Poco differenziabili dal punto di vista della localizzazione e dal tipo del dolore, tali false coliche trovano elementi di sospetto *nella recidiva quasi sempre associata a disturbi dell'intestino*, nella *storia di passate* lunghe sofferenze ed irregolarità della funzione intestinale, nella estensione del dolore alla palpazione, che è più diffuso e non limitato ai punti indicati dai malati e descritti sui trattati.

In tali coliche manca abitualmente il vomito, manca spesso la febbre, cessano i dolori quando si esaurisce la recidiva di diarrea o di vera dissenteria.

Uno dei dolori più tipici della malattia è quello corrispondente alla localizzazione rettale: le numerose scariche piccole, accompagnate da premito e da tenesmo violento, che estenuano i malati, dànno gli episodî caratteristici che fanno sorgere il giustificato sospetto della natura amebica della localizzazione.

4) *La febbre* suole mancare nelle affezioni amebiche pure dell'intestino; essa compare nelle complicanze epatiche e non sempre è avvisata dal malato, compare spesso nella prima invasione della malattia con accessi di breve durata, di qualche giorno soltanto. Io non posso dire che vi siano delle forme di amebiasi intestinale con febbre serotina a tipo tubercolare. Nei miei casi almeno, quando questa febbretta è stata notata, vi era tanto nell'esame degli altri organi e specialmente del torace, da potere spiegare a sufficienza la febbre. E insisto su questo dato negativo delle mie indagini perchè anche su questa origine intestinale delle febbrette serali si sollevi la diffidenza del medico pratico.

5) Lo stato generale può decadere notevolmente a causa della amebiasi dell'intestino, specialmente nelle forme dolorose o dispeptiche o dissenteriche pure; ma uno stato generale ottimo di nutrizione e di sanguificazione non devono essere elementi diagnostici negativi nel prospettarsi il quesito della possibilità di affezione amebica dell'intestino.

Nella diagnostica della amebiasi dell'intestino, *la cronicità, la recidività dei disturbi, il dolore, la presenza di muco nelle feci,* devono essere i criteri fondamentali che, anche in presenza delle sindromi più strane, devono condurre all'esame delle feci: ne verranno sorprese per il medico e bene per i malati. Molti medici guardano e credono di osservare; raramente il medico vedrà giusto se lo sguardo passa indifferente, e la mente si polarizza solo alle nozioni stereotipate e alle generiche diagnosi di malattie dell'intestino. La medicina moderna richiede che l'indagine scientifica spinga i suoi desideri alla causa delle malattie dell'intestino; essa è l'unica guida sicura per la terapia razionale.

Diagnosi.

Nella medicina diagnostica *il concetto clinico di dissenteria* è legato alla presenza e al riconoscimento di tre caratteri fondamentali: dolore, diarrea, presenza di muco ed eventualmente di sangue nelle feci. Questi caratteri fanno qualificare una diarrea per *dissenterica* quando l'agente morboso specifico sia dimostrabile, per *diarrea dissenteriforme*, quale si verifichi in alcune affezioni

tossiche (uremiche, mercuriali, per es.), e gli agenti specifici noti non siano dimostrabili. Nelle comuni enteriti, nei disturbi funzionali dello intestino, decorrano essi in maniera acuta o subacuta o cronica, il medico non suole procedere alla ricerca di speciali agenti morbosi determinanti, a meno che, sia pure come episodio, non si presenti il classico fatto dissenterico.

A chi voglia porre speciale attenzione sulla abituale diagnostica e terapia di quei pazienti, che girano talora cronicamente per gli ambulatori medici, apparirà invece la frequenza delle diagnosi più comuni: *imbarazzo gastrointestinale, intossicazione intestinale, enterite acuta, enterocolite acuta e cronica, stasi intestinale cronica, coliche muco membranose, catarro cronico dell'intestino* (è quasi ultima la diagnosi più in voga); sfileranno con monotonia impressionante: purganti, lassativi, acque purgative specialmente Montecatini e Karlsbad, e viceversa bismuto, astringenti, clisteri medicati con i più vari medicamenti, dall'ittiolo al nitrato d'argento; la storia del malato racconterà miglioramenti quasi con ogni cura, dal purgante all'astringente, alla cura delle acque, con desolante uniformità, ma in malati che narrano storie cliniche perfino di trenta anni di sofferenze, *nessuno dei tanti medici curanti ha richiesto un esame delle feci;* al più qualcuno porterà minuti esami radiologici che hanno affinato una diagnosi funzionale, senza dare luce alla natura dell'affezione; *quasi nessuno dei malati* avrà subito *un esame rettoscopico.* Tutto questo perchè agli agenti della dissenteria è legata una sindrome morbosa particolare, che i pazienti non narrano e le indagini particolari sulle feci sono relegate o alle forme dissenteriche o alla ricerca di eventuali parassiti (cestodi).

Ora questa terminologia medica, che tanto danno nell'orientamento diagnostico ha portato finora, deve trasformarsi come le presenti condizioni lo impongono.

Siano permessi pochi richiami generali:

Noi sogliamo dividere in clinica le forme *dissenteriche* dalle *dissenteriformi;* le dissenteriche distinguiamo in *bacillari* e in *amebiche* (trascuro le altre discutibili forme dissenteriche da protozoi, che non siano le amebe). In generale abbiamo qualche carattere clinico per differenziare i due gruppi di dissenterie: mentre la bacillare suole avere inizio brusco e decorso acuto, la dissenteria amebica suole avere inizio subdolo e decorso cronico; la dissenteria bacillare non suole recidivare, è carattere peculiare dell'amebica la recidiva insistente. Mentre nessuna differenza esiste nei caratteri grossolani delle feci emesse, nei dolori che accompagnano l'emissione delle feci, nel tenesmo che suole seguire alla localizzazione rettale della malattia; la dissenteria bacillare è epidemica, non epidemica la dissenteria amebica. Inoltre l'amebica si può complicare ad ascesso epatico, che manca sempre nella bacillare, la quale può essere seguita da reumatismo tardivo; questa è passibile di cura con il siero, quella ha il suo rimedio specifico nella emetina.

La scarsa importanza di tutti questi criteri diagnostici, al letto del singolo malato, è facilmente dimostrabile: insorge talora *nella sua forma acuta* la dissenteria amebica con sindromi impressionanti. Dopo qualche giorno di malessere, talora con uno o due giorni di febbre modica e dolorabilità alla re-

gione sacrale e al bacino, comincia la diarrea abbondante biliosa, associata a dolori diffusi all'addome specialmente a barra mediana ombelicale. Alle prime scariche seguono deiezioni mucose e mucosanguinolente, bisogno continuo di evacuare, tenesmo fiero rettale, emissione di scarse quantità di feci o di solo muco gelatinoso striato di sangue, di odore di colla. L'ammalato diviene irrequieto, si lamenta di dolori continui ombelicali o nelle regioni iliache, resta mattinate intiere sul vaso, colpito talora da lipotimia. Non raramente vomito, nausea, sete intensa; nelle donne metrorragia. Se la crisi non si esaurisce, le condizioni generali possono aggravarsi con dimagramento acuto, sintomi peritoneali, singhiozzo, polso frequente e piccolo. Può qualche malato, persistendo la diarrea sanguinolenta con piccole scariche di poco muco, emesso in mezzo a straziante tenesmo e a sforzi talora inani, cadere in uno stato di triste abbandono e perire nell'adinamia più grave.

Questa sindrome alla quale io stesso ho assistito specialmente nelle regioni dell'Oriente durante la guerra, non è la più comune per l'amebiasi, ma evidentemente quando la dissenteria amebica assume tale forma, non è differenziabile clinicamente dalla bacillare; soggiungo d'altra parte che se la forma dissenterica manca, non sorge nemmeno il sospetto per la diagnosi differenziale.

Recidiva l'amebica, quando l'episodio acuto per sè si esaurisce, fatalmente: la dissentèria amebica è giustamente ravvicinata alla malaria e alla sifilide come *malattia protozoaria, cronica, recidivante*. Ma, se pur raramente, recidiva ogni tanto anche la dissenteria bacillare; e qualche volta dura così a lungo, che il carattere di malattia a decorso acuto è del tutto perduto.

Nè si può negare in maniera decisa alla dissenteria amebica il possibile carattere epidemico: tra i soldati della prima linea noi l'abbiamo vista epidemica e gravemente epidemica. D'altra parte la complicanza dell'ascesso epatico è una complicanza che vale solo per i casi nei quali esso è presente; bisogna ricordare che esso è una complicanza piuttosto rara, e che il portatore dell'ascesso epatico può avere una dissenteria mista amebo-bacillare. Sulla coesistenza delle due forme di dissenterie, oltre alla personale esperienza, ricordo che recentemente numerosi studiosi hanno insistito.

Il criterio curativo non deve rappresentare per il medico oculato che l'ultimo scoglio al quale è lecito aggrapparsi in mancanza di altri criteri. Dirò anzi che dinanzi ad una sindrome impressionante di dissenteria acuta la scelta è difficile e una cura mista si imporrebbe, cura che non si risolverebbe in un non utile e non facile criterio diagnostico. D'altra parte, se pure l'emetina è un rimedio sicuramente specifico, la sua azione non è facilmente controllabile come quella del mercurio o della chinina, spesso la cura deve essere lunga, perseverante, ripetuta, perchè l'effetto utile si possa rilevare.

La clinica è dunque impotente coi suoi mezzi abituali d'indagine a diagnosticare le differenti forme di dissenteria; essa può solo sospettare. La dissenteria amebica va sospettata specialmente nelle forme sporadiche a decorso cronico, recidivanti, delle quali si ha ragione con l'emetina.

La risoluzione diagnostica del problema invece è *con sicurezza* dato da

un mezzo di indagine: l'esame a fresco delle feci, specialmente se coadiuvato dalla rettoscopia, o associato all'esame culturale del bacillo dissenterico.

L'esame delle feci. Il quadro fecale microscopico è molto variabile. Caratteri fondamentali sono la presenza di muco, la assenza o la scarsezza di pus, a differenza delle feci di dissenterico bacillare, la presenza di flagellati, abituali compagni delle amebe patogene. La presenza dell'ameba patogena è l'elemento decisivo per la diagnosi di infezione amebica dell'intestino. Essa si distingue dalle amebe non patogene per tre caratteri fondamentali:

a) Uno essenziale non deve mai mancare: il protoplasma distinto in ectoplasma ed endoplasma, l'ectoplasma jalino, l'endoplasma granuloso. L'ectoplasma jalino deve essere tale anche nello stato di riposo, ma è meglio visibile nei vivaci movimenti dell'ameba stessa. Il nucleo non è visibile nella forma vegetativa mobilissima e vitale, comincia ad essere ben visibile nello stato di sofferenza e di riposo. Nucleo rotondo, eccentrico, con contorno sottile e leggermente dentato, contenente nell'interno il cariosoma con nucleolo centrale, centriolo. Tale dettaglio non visibile a fresco è caratteristico per i preparati colorati.

b) L'ameba è mobile nella sua forma vegetativa, i movimenti cominciano nella parte jalina del protoplasma, che si avanza deformando il corpo amebico nella guisa più svariata; segue l'endoplasma granuloso che viene a riempire l'ectoplasma estroflesso traducendo il movimento parziale in movimento totale di traslazione di tutta l'ameba.

c) Nell'interno dell'ameba sono inclusioni di bacteri, di leucociti, di emazie. Quest'ultimo carattere, quando esista, basta a distinguere le patogene dalle amebe innocue, *ma non è elemento necessario di diagnosi*; nelle forme giovani ed anche adulte di amebe patogene può mancare l'inclusione di emazie; nei preparati diretti degli ascessolini amebici parietali dell'intestino mancano abitualmente.

L'ameba nella forma vegetativa è mobile, di una caratteristica mobilità vivace che manca nelle amebe innocue: non è però questo carattere indispensabile. In determinate condizioni di temperatura, dopo qualche ora dacchè le feci sono state emesse, specialmente d'inverno, la mobilità può essere assai pigra, oppure mancare. Nello stesso soggetto esami successivi fanno trovare ora amebe mobilissime, ora amebe immobili, tutte però mantengono caratteri morfologici identici. Non raramente amebe zeppe di corpuscoli rossi, con ectoplasma jalino ed endoplasma granuloso, con nucleo tipico eccentrico, sono immobili e, si noti bene, non riprendono il movimento neppure se campioni di feci sono sottoposti per qualche tempo a temperatura di termostato o meglio a temperatura di 40° a bagno-maria.

In casi di dissenteria la presenza di amebe coi tre caratteri fondamentali descritti è sufficiente per la diagnosi sicura. Io ho maggiore fiducia, quando si pratichi l'esame a fresco delle feci, nel reperto delle forme vegetative che in quello delle forme cistiche; quando trovo solo forme cistiche, dò, per giorni consecutivi, clisteri o purganti salini fino a rinvenire le forme vegetative, che meglio permettono l'orientamento diagnostico. Le cisti amebiche si distinguono

dalle cisti di ameba innocua, per la grandezza, per il numero dei nuclei, per i corpi cromidiali. Tutti e tre i segni sono fallaci. La grandezza da 6 a 12 micron è carattere che non differenzia, neppure se associata al numero dei nuclei (4 nuclei), queste da alcune amebe coli giovani incistate; i corpi cromidiali non si vedono bene a fresco. Per quanto alcuni moderni studiosi specialmente inglesi (Dobell, Castellani) tendano a dare grande valore nella ricerca dell'amebiasi cronica o dei portatori alla presenza delle cisti a quattro nuclei, non soglio dare sicuro affidamento nel preparato a fresco alla presenza delle sole cisti.

Purtroppo il preparato colorato nelle feci per la ricerca delle cisti o delle forme vegetative non può divenire mezzo diagnostico di pratica corrente. La colorazione offre qualche difficoltà, sempre porta via molto tempo: richiede l'uso di delicato colori. Specialmente col metodo di Mann, però le amebe patogene e le rispettive cisti si distinguono bene dalle altre amebe non patogene per il nucleo, che mantiene le sue caratteristiche sia nelle forme vegetative che nelle forme cistiche: dirò anzi che questo è l'unico vantaggio del preparato colorato sul preparato a fresco: il nucleo sia nelle forme vegetative che nelle forme cistiche è provvisto di una sottile membranella cromatinica, contiene un cariosoma e un tipico centriolo cromatinico.

Per l'esame a fresco, a distanza, l'unico espediente che risponde discretamente allo scopo è quello descritto dal Giusti, con la fissazione cioè con soluzione acquosa satura di sublimato.

L'esame rettoscopico, specialmente nelle forme retto-sigmoidee della malattia, ossia nel maggior numero dei casi, permette di riconoscere le ulcerazioni della mucosa. In generale nelle dissenterie acute la mucosa è iperemica e ricoperta da muco; piccole e talora grandi quanto un centesimo si vedono le ulcerazioni a bordi non sollevati, tagliati a picco sul fondo giallo bruno, facilmente sanguinante. Le ulcerazioni occupano a prevalenza la parte superiore del retto e la parte inferiore dell'ansa sigmoidea. Con l'esame rettoscopico è facile prelevarè il materiale dell'esame microscopico *al quale soltanto è lecito assegnare un valore decisivo per una sicura diagnosi.*

Ma la *forma dissenterica dell'amebiasi* intestinale è realmente rara in Italia; ha certo esistito prima della guerra anche Libica e ho già accennato ai documenti che giustificano una tale persuasione, ma *la rarità* delle osservazioni di dissenteria amebica, se traduce fedelmente la realtà delle cose per quel che riguarda la forma vera dissenterica, non risponde invece alla frequenza reale della infezione amebica dell'intestino in Italia.

L'amebiasi intestinale in Italia ha larga diffusione. Dei nostri 150 casi 22 casi non erano autoctoni. Escludo dagli autoctoni anche quelli che ricordavano l'inizio della loro malattia al fronte italiano, in numero di nove. Otto provenivano da infezioni contratte in Macedonia o in Albania. Due erano contratte nell'America del Sud, due in Austria, una a Samo.

Gli altri casi provenivano dalle più varie regioni di Italia. Forse una prevalenza esiste dei casi provenienti dall'Abruzzo e dal Lazio. Il predominio non può essere considerato come indice del predominio epidemico, è solo in rap-

porto col centro di osservazione (Roma). Malati che non erano mai usciti dai loro paesi provenivano dalle Sicilie, dalle Puglie, dalla Basilicata, dalla Calabria, dalla Sardegna, dalla Toscana, dall'Emilia, dal Veneto. Io penso che se indagini accurate saranno fatte in tutte le regioni d'Italia, l'amebiasi, che i medici devono conoscere, sospettare sulla guida delle sindromi descritte, sarà scovata in tutte le regioni d'Italia e in proporzioni non modeste. Se una tale opera di revisione di malati, finora misconosciuti dai medici, sarà fatta, luce più viva ne verrà alla medicina clinica e grande bene ai malati.

Difficile è dare note differenziali per una sicura diagnosi nelle forme di amebiasi che si allontanano dalle sindromi dissenteriche. Nelle *forme diarroiche*, siano esse intermittenti, con periodi di tregua, di benessere, siano le ricadute distanziate anche da periodi di stipsi ostinata, *la cronicità* e la *insistente recidiva* ci hanno guidati nel sospettare la diagnosi. Non che ogni forma di diarrea intermittente, alternata a stipsi, rappresenti una amebiasi dell'intestino, ma tra esse una percentuale alta è data dalla localizzazione amebica. Specialmente si deve pensare all'amebiasi, se i disturbi, anche in un passato molto lontano, si iniziarono colla sintomatologia di una diarrea dissenterica pur di breve durata. Interrogando i malati, si vede che da allora l'alvo non è stato più regolare nè ubbidiente; talora il disturbo più importante si è limitato ad un cambiamento persistente della consistenza delle feci: una scarica al giorno, di feci poltacee, qualche volta con abbondante muco.

L'esame delle feci è l'unico mezzo per distinguere la origine amebica. Lo esame delle feci deve essere ripetuto e con particolari accorgimenti; per facilitare il compito di laboratorio, qualche volta penoso, è opportuno vietare al malato l'alimentazione di verdure per qualche giorno e somministrare purganti ripetuti per due o tre mattine di seguito. Ad ogni modo *un esame di feci negativo non basta*, secondo la nostra esperienza, *per escludere la presenza di amebe*: in parecchi casi il nostro esame ha dato resultato positivo al secondo e al terzo tentativo con costanza ripetuto. D'altra parte, durante il controllo dei soggetti curati, noi spesso assistiamo al reperto negativo per un gruppo di esami e alla positività nella nuova recidiva, anche dopo parecchi mesi.

Nelle *forme dissenteriche croniche* la diagnosi differenziale con la quale talora si è alle prese nei nostri paesi è la tubercolosi dell'intestino: non in uno solo dei nostri pazienti da medici era stata posta la diagnosi di tubercolosi intestinale, specialmente se le condizioni generali erano notevolmente decadute.

In generale si deve pensare alla possibilità della tubercolosi intestinale quando coesistano gravi processi polmonari: la tubercolosi dell'intestino primitiva a forma di enterite tubercolare è una vera eccezione: sogliono mancare fenomeni rettali, che sono abituali nella dissenteria amebica. Nelle feci della enterite tubercolare il pus predomina, al contrario di quanto avviene nella amebica in cui il pus suole essere assente. L'esame delle feci mette in facile evidenza in un caso i bacilli di Koch, nell'altro le tipiche amebe dissenteriche.

Sulle *sindromi dolorose*, sulle *sindromi dispeptiche*, sulle *sindromi stenotiche*, è utile insistere.

Sindromi dolorose principali sotto le quali si camuffa la amebiasi intestinale sono la colica appendicolare e la colica epatica.

Col dolore che richiama *il dolore appendicolare*, ricordo la esistenza dei punti tipici, l'insorgenza di crisi dolorose nella regione ileo cecale, con nausea. In favore del sospetto che la sindrome appartenga all'amebiasi del cieco sono i seguenti dati: la coesistenza di disturbi intestinali, specialmente di diarrea che segue alla colica o che la precede. Abitualmente invece la colica appendicolare vera non è accompagnata da diarrea. Precede nell'amebiasico una storia di turbe della funzione intestinale: accessi dissenterici, ripetute diarree comuni, cronicità della malattia intestinale, presenza di dolore in altre zone che corrispondono al grosso intestino (trasverso, e discendente). Abitualmente le crisi episodiche dolorose dell'amebiasi non si accompagnano nè sono seguite da febbre, che suole comparire con frequenza nella appendicite acuta. Il problema posto dalla presenza di questo corteo sintomatico subbiettivo ed obbiettivo può essere risoluto con l'esame delle feci a fresco; il rilievo dell'ameba patogena e la terapia fa scomparire le crisi dolorose a tipo appendicolare.

La colica epatica classica è raramente riprodotta nella sua tipica figura dall'amebiasi. Il medico però è propenso ad attribuire con facilità al fegato le crisi dolorose ed anche i dolori continui dell'ipocondrio di destra, quando tali dolori insorgano specialmente nella notte a parecchie ore di distanza dal pasto, quando la regione epatica si mostri dolente alla pressione e si presenti la così detta diarrea prandiale. Manca l'ittero sempre nel dolore dell'amebiasico, manca la febbre, che suole seguire alla colica epatica. Esistono invece disturbi intestinali, che possono simulare la diarrea prandiale, ma che si associano il più delle volte alle note caratteristiche della cronica malattia intestinale sulle quali riteniamo inutile insistere. I punti dolorosi invece sono utile guida: non esiste punto cistico, ma una zona dolorosa che è più spiccata nella parte più esterna del fianco destro, dolore che si può seguire in basso lungo il colon fino al ceco. Questi malati non raramente sono stati diagnosticati per appendicolari in un primo tempo, per epatici in un secondo momento. Le cure delle acque negli amebiasici si mostrano utili per qualche mese: sopravviene anzi una stipsi ostinata alla quale poi seguono le solite riprese della malattia iniziale.

Per le *stenosi del retto*, simulanti il cancro o la stenosi sifilitica, noi dobbiamo ricordare che *lo stato generale si mantiene per lungo tempo buono*, e che solo un esame rettoscopico, il reperto delle ulcerazioni caratteristiche, e l'esame del materiale prelevato, nel quale si rinvengono le amebe patogene, sono i segni che dirimono il difficile problema: non conviene fidarsi del disturbo intestinale sotto forma di diarrea ed anche di tipica dissenteria che possono trarre in facile inganno. Io devo ricordare il caso di una giovane di 32 anni nella quale la sindrome poteva indurre ad un errore opposto. Era da sei mesi insorta una sindrome dissenterica (feci muco sanguinolente emesse con tenesmo e vivo premito), per la quale tutti i medici concordemente avevano posto la diagnosi di dissenteria e che come tale era a me stata inviata. In questa paziente l'esame digitale del retto rivelò la presenza di vegetazioni du-

rissime in un punto stenotico dell'ampolla rettale; l'esame rettoscopico confermò il sospetto di tumore maligno; l'esame delle feci fu ripetutamente negativo e l'atto operativo, eseguito dal prof. Egidi, liberò la malata da un carcinoma del retto.

Nel tracciare le note differenziali tra le sindromi di amebiasi ed altre forme morbose clinicamente simili che possono colpire l'intestino e gli organi addominali, noi ci siamo fermati su pochi segni locali particolari, e ci siamo serviti abitualmente delle *note fondamentali caratteristiche della infezione amebica dell'intestino*: ad esse è affidata in realtà la ragione del sospetto clinico ed ogni medico deve tenerle ben presenti nella osservazione dei sofferenti cronici di intestino: *dissenterici, diarroici, stitici, malati con sindrome dolorosa*.

Patogenesi.

Le moderne concezioni sulle funzioni dell'intestino colon, confortate dai progressi della fisiopatologia, dell'indagine radiologica, e dai reperti dell'esame delle feci, dalla conoscenza dei danni che derivano all'organismo umano colla soppressione della funzione colica, permettono di dare una verosimile interpretazione delle sindromi morbose della amebiasi intestinale. Sono perciò necessari richiami brevi di *fisiopatologia* sulla funzionalità del colon allo stato normale e patologico, e di *anatomia patologica* sulle lesioni amebiche dell'intestino colon.

Il colon per ragioni di innervazione e di divisione funzionale può essere distinto in due parti principali: la porzione ascendente e la porzione discendente. La prima comprende il cieco, il colon ascendente, il terzo di destra del colon trasverso; la seconda porzione o discendente comprende i due terzi restanti del colon trasverso e il colon discendente. Tali porzioni sono distinte *fisiologicamente*, perchè nella prima il contenuto intestinale, ricco in acqua, cede l'acqua con le sostanze alimentari ancora utilizzabili. In essa avvengono inoltre fermentazioni, che giungono fino alla distruzione di parte della cellulosa, e, per chiare disposizioni anatomiche, sono consentiti movimenti peristaltici ed antiperistaltici; nella seconda porzione invece si trovano numerosi anelli muscolari che, con contrazione tonica, rompono il contenuto intestinale in un gran numero di segmenti, e permettono una permanenza prolungata dei residui fecali, rendendo possibile una defecazione discontinua e volontaria. La prima porzione destra, prossimale *ascendente*, è denominata, con parola sintetica, *porzione assorbente o di recupero*; la seconda porzione, *discendente o distale, porzione di accumulo*. Il progresso del contenuto intestinale nel colon ha *un orario*, messo in luce dall'esame radioscopico.

Adottando le cifre medie stabilite da Bensaude, noi possiamo ricordare che il contenuto alimentare ha già lasciato lo stomaco e comincia ad arrivare nel cieco dopo 4 ore e mezza. Dopo 8-10 ore tutto il contenuto è nel colon, che riempie fino all'angolo splenico del colon. Alla 16ª ora l'S iliaco è raggiunto; dalla 18ª alla 20ª-24ª ora mentre il cieco è vuoto, si riempie l'ampolla e comincia la prima scarica. Il contenuto alimentare cioè progredisce con orario, che si rallenta in corrispondenza del colon e in varia misura nelle

varie porzioni, cioè di più nelle porzioni distali. Il progresso del contenuto intestinale è affidato ai movimenti della parete, ubbidendo a quella che viene chiamata legge dell'intestino di Bayliss e Starling « ogni eccitamento della parete intestinale provoca uno spasmo al di sopra e un rilasciamento al di sotto ». In virtù di questa legge il contenuto intestinale subisce nell'intestino tenue un movimento di impastamento e di progressione affidati ai movimenti peristaltici, unico tipo di movimenti del quale è provvisto l'intestino tenue. Giunge nel colon attraverso la valvola del Bauihn, che dalle ricerche di Grutzner non appare come una valvola capace di impedire il reflusso del contenuto intestinale; è l'ultima porzione del tenue, secondo Kellogg, la parte destinata ad opporsi al rigurgito del contenuto alimentare, per la presenza dell'anello muscolare descritto da Keith.

Simili a questo anello, Barclay altri ne ha descritti nel decorso del tubo digestivo (piloro, 3ª porzione del duodeno, valvola ileo cecale, parte media del trasverso, fine dell'ansa sigmoidea); sono zone di ispessimento muscolare che funzionano come i punti d'appoggio nei movimenti dell'intestino e che forse, con le loro connessioni nervose, costituiscono come altrettanti cuori ai quali è affidato il ritmo delle funzioni intestinali.

Nel colon invece il contenuto intestinale è assoggettato ad un doppio ordine di movimenti, *peristaltici* ed *antiperistaltici* (questi ultimi esclusivi del colon; Mall, Ellinger, Prutz, Grutzner). Per mezzo di tali movimenti (trascurando i movimenti pendulari ai quali non è affidata nessuna funzione di progresso), il contenuto intestinale può restare lungamente nella prima porzione dell'intestino grosso, poichè esso verrebbe lanciato verso la parte distale (fino all'anello di contrazione della porzione trasversa) e poi rigettato di nuovo verso il cieco. Solo quando l'acqua è riassorbita il contenuto procede attraverso l'anello di contrazione e giunge nell'intestino discendente o distale (Cannon, Langle, Holtzknecht, Bioch, ecc.).

La motilità dell'intestino è assoggettata alla regolazione di una duplice e con una certa probabilità di una triplice *innervazione*: *il simpatico, il vago, i plessi parietali autonomi*. Il simpatico domina i vasi, lo sfintere ileo cecale, lo sfintere interno dell'ano. Il parasimpatico innerva le glandule e il resto della muscolatura (1-2-3-4 sacrale, nervi pelvici, ganglio epigastrico e plesso colorettale, mentre per il simpatico 9-10-11-12 dorsale attraverso il ganglio semilunare e il mesenterico inferiore).

Sui discussi plessi di Auerbach e di Meissner, che darebbero ragione del ritmo automatico, ancora è difficile parlare su nozioni sicure.

È però facile intendere che sotto il dominio di una innervazione così complessa, e fisiologicamente e patologicamente, nel tratto gastro intestinale devano verificarsi *delle armonie di funzione*, che se costituiscono da una parte la difesa, da un'altra divengono la ragione delle turbe funzionali durante i processi patologici. Accenniamo ad uno dei riflessi più noti, che rappresenta una utile correlazione funzionale tra piloro e regione ileocecale. Quando gli alimenti arrivano allo stomaco, e il piloro si chiude, il tenue si vuota; quando il pasto, attraversato il tenue arriva all'ileo, l'evacuazione gastrica cessa fin-

chè il pasto non si è riversato nel cieco; questa alternante funzione si traduce in un riflesso di protezione del duodeno e del tenue contro un sopraccarico di chimo. Se nell'intestino grosso vi è stasi, può derivarne una stasi gastrica e duodenale.

Il complesso e delicato funzionamento del grosso intestino può essere alterato in vario senso da processi di natura diversa: Carnot li distingue, con classificazione sintetica, *in disturbi del passaggio colico, disturbi dell'elaborazione colica, in reazioni coliche a distanza*, a seconda che i disturbi funzionali riguardano il cammino del contenuto intestinale, il riassorbimento delle sostanze alimentari, e le ripercussioni infine di malattie di altri organi sull'intestino colon e viceversa.

Vedremo che nell'amebiasi intestinale le sindromi principali sono legate:

1) a disturbi del passaggio colico;

2) a ripercussioni su altri organi della localizzazione intestinale;

3) in minor grado al riassorbimento delle sostanze alimentari.

Ma l'analisi e la comprensione dei disturbi accennati, base alle sindromi descritte, abbisognano del secondo elemento, *alterazione anatomica*, che noi passiamo in rapida rassegna almeno negli elementi utili al nostro scopo.

Nella affezione amebica dell'intestino *le alterazioni anatomiche*, che rappresentano la causa perturbatrice principale, sono costituite da lesioni, di cui noi diamo le note fondamentali desumendole dai lavori completi di Councilmann e Lafleur, di Kruse e Pasquale, di Jürgens, di Kartulis, di Woolley e Musgrave, di Dopter, e dalla limitata nostra stessa esperienza. La lesione fondamentale è data dall'ulcera dissenterica: di dimensioni variabili a fondo grigiastro, a margini leggermente tumefatti, scollati, irregolari. Le ulcerazioni, più o meno profonde, interessano abitualmente la sottomucosa. La parete intestinale corrispondente è ispessita, edematosa specialmente in corrispondenza della sottomucosa. Specillando le ulcere, anche attraverso un limitatissimo forame che rappresenta alla superficie l'ulcera, si riesce a vedere che la mucosa è sottominata e che non raramente si può mettere in evidenza una comunicazione tra le diverse ulcerazioni vicine. Tale modo di comportarsi dell'ulcerazione amebica è a sostegno dell'opinione di coloro che pensano o che l'ameba penetri attraverso lesioni dell'epitelio, che si riparano, nella sottomucosa dove producono un focolaio di rammollimento, o che penetrino attraverso gli orifizi glandulari, ne rompano la parete per fissarsi nella sottomucosa. Alla necrosi colliquativa della sottomucosa segue quella della mucosa, che cade necrosata dando luogo alla produzione della figura dell'ulcera. Ulcera a bottiglia al principio (Hoppe Seyler) diviene in seguito ulcera a margini rilevati, che sembrano tagliati a picco o scollati. Accanto *alle ulcere, in stadio differente*, esistono le *ulcere in via di guarigione*, e le *ulcere croniche; cicatrici pigmentate e stellate, ed ulcere a bordi indurati e pigmentati*, con fondo granuleggiante, con granulazioni irregolari e facilmente sanguinanti. Inoltre esistono nei casi acuti o nelle crisi di riacutizzazioni *lesioni catarrali preulcerative*, seguendo la dizione di Dopter: la mucosa è tumefatta, iperemica, seminata da piccole emorragie.

Altri elementi anatomici, la cui conoscenza spiega molti dei dettagli clinici, sono: *a)* la limitazione dell'infezione amebica dell'intestino al solo intestino grasso (le ulcerazioni non oltrepassano la valvula di Bauihn); *b)* la predilezione per alcuni tratti e più particolarmente per il sigma, per il cieco, per gli angoli epatico e splenico del colon, per il retto. Le ulcerazioni possono, però con estensione differente, essere diffuse a tutta la superficie dell'intestino colon, ma possono colpirne solo una parte limitata, il cieco per esempio, il sigma, il retto. La localizzazione può essere ridotta alla minima espressione, ed una ulcera sola, probabilmente resultato della confluenza di più ulcere, può rappresentare tutta la lesione dell'intestino (ulcera solitaria). Può l'alterazione anatomica essere rappresentata dalla forma catarrale iniziale, dall'ulcerazione recente, dall'ulcerazione antica, dalla cicatrice. L'ameba è facilmente rintracciabile nel fondo dell'ulcerazione, specialmente se essa è recente.

Volendo riassumere i dati fondamentali si vede che la localizzazione in tutto o in parte del colon è rappresentata da *croniche lesioni*, talora limitate, talora diffuse, ed in vario stadio, che occupano la mucosa e la sottomucosa, con partecipazione della parete, nei punti lesi. Se le lesione è antica e diffusa a tutta la parete intestinale, questa può trasformarsi in un tubo rigido (intestino di zinco).

***

Le funzioni armoniche dell'intestino di conduzione del residuo alimentare e la funzione *assorbente* possono essere profondamente modificate, variamente alterate, sia in una deviazione univoca sia in deviazioni opposte.

Nelle conoscenze della fisiopatologia dell'intestino, nelle lesioni anatomiche troviamo le ragioni della polimorfa veste clinica che assume la localizzazione amebica dell'intestino.

La *cronicità della malattia* trova infatti la corrispondenza anatomica nelle lesioni croniche dell'intestino. La recidività nel reperto frequente di lesioni in stadio differente, le acute miste a quelle croniche e alle cicatrici. Ma reperto anatomico e quadro clinico traggono origine dalla capacità riproduttiva dell'ameba e dall'assenza di reazioni immunitarie nell'organismo. L'ameba istolitica è un protozoo che presenta due forme vitali, la vegetativa e la cistica o forma di resistenza. La prima è l'elemento produttivo delle lesioni dell'intestino, la seconda l'elemento di resistenza capace di rinnovare la fragile forma vegetativa.

Mancanza di fenomeni immunitari da una parte, resistenza rinnovata delle generazioni alterne dell'ameba spiegano la cronicità anatomica e clinica.

Le pousseés acute della malattia sono in rapporto di dipendenza col succedersi delle lesioni acute, con la produzione di nuove ulcerazioni.

Esistono segni che non hanno bisogno di lunghe dilucidazioni: la sindrome dissenterica, la sindrome diarroica. Quando un processo infiammatorio colpisce il colon stimolandone la capacità motoria direttamente o per via riflessa, ne resulta una *esagerazione dei movimenti peristaltici con raccorciamento del tempo di transito. L'ipercinesia* colica con esagerazione delle onde peristaltiche,

porta ad un precoce vuotamento del contenuto intestinale, dando esito a feci liquide, se il contenuto è ancora fecale, o portando all'eliminazioni di sierosità mista a muco e a sangue a seconda che lo stadio infiammatorio è catarrale o ulceroso. *La diarrea, la diarrea dissenterica*, trova in queste condizioni la sua diretta spiegazione il più delle volte.

Ma quello stesso stimolo che provoca iperperistaltismo e diarrea può d'altra parte provocare *ipercinesi peristaltica* da una parte e *spasmi localizzati* dall'altra, che si traducono in *stasi coliche spastiche* (stasi intestinale, stipsi). Gli spasmi localizzati, raramente generalizzati, del colon costituiscono *come degli anelli*, che sono punti di arresto nel transito colico: essi possono prodursi con meccanismo riflesso, ma il più delle volte per stimolazioni locali, specialmente per lesioni regionali, localizzate al cieco, all'angolo colico, ecc. Compagno di questo arresto nel progresso alimentare è il dolore continuo o a crisi, quale sogliamo trovare in organi cavi, in stato di contrazione spastica. Si costituiscono così forme di ipercinesi spastica che si traducono in stipsi; se la fisiopatologia dell'intestino ulcerato ci fornisce la spiegazione delle forme dissenteriche e diarroiche, le forme di stipsi e più precisamente di stasi intestinale cronica, che costituiscono quasi una sorpresa come espressione dell'infezione amebica dell'intestino, hanno nelle stesse leggi adeguata spiegazione.

La amebiasi intestinale, per questa ultima parte di sue manifestazioni cliniche deve trovare posto nel grande capitolo delle stasi intestinali croniche, descritte da Lane e più precisamente tra quelle forme che il Lane stesso metteva in rapporto di dipendenza con ulcerazioni coliche.

La *localizzazione in distretti limitati del colon* dell'infezione amebica può renderci ragione delle *sindromi localizzate simulanti le coliche* più svariate, appendicolari, epatiche.

Qualche dettaglio è necessario a proposito di queste sindromi dolorose, per chiarire il problema che presenta grande interesse per la diagnostica e per la terapia.

Che l'infezione amebica possa localizzarsi nell'*appendice* e dar luogo ad una sindrome di vera appendicite è notato dai classici, che di dissenteria amebica si sono occupati: ulcerazioni specifiche dell'appendice con tutte le conseguenze cliniche possono verificarsi. In tali casi non solo la diagnostica dell'episodio non è differenziabile dalla comune appendicite, ma l'intervento chirurgico è una evidente necessità immediata. Le sindromi invece abituali, che dal medico sono riferite all'appendicite coi suoi attacchi atipici o con la dolenzia continua interrotta da piccole crisi, sono determinate da lesioni ulcerose del cieco, che possono colpire la parete in corrispondenza dell'impianto dell'appendice. In tali casi *le crisi dolorose si associano spesso a diarrea o sorgono come episodi acuti in un enterocolitico*. Bisogna ricordare che il cieco, per ordine di frequenza, è la sezione del grosso intestino, che, con maggiore frequenza, è sede della localizzazione. La regione ileocecale mostra frequentemente i punti appendicolari tipici, ma associata ad una dolenzia diffusa; non raramente anche dolente è il resto del grosso intestino (angolo epatico, splenico, sigma). Appendici asportate si sono dimostrate sane; non è improbabile che acute tumefa-

zioni della mucosa che circonda lo sbocco dell'appendice possano rappresentare la causa delle sindromi appendicolari, le quali in questo caso non rispondono ad una vera malattia dell'appendice e non sono passibili di cura chirurgica.

Ma la simulazione dell'appendicite non è solo per le crisi acute, quanto per la dolenzia duratura, oscillante per intensità, della regione incriminata; molti medici sono ancora propensi a ritenere evenienza frequente l'appendicite cronica, e questi malati, con cronica localizzazione cecale, passano per appendicitici cronici. È evidente la genesi del dolore perchè non raramente le ulcerazioni croniche si diffondono a tutta la parete cecale, interessando anche il peritoneo, o sclerosando tutta la parete.

È evidente che il dito premente può mettere in rilievo netti punti appendicolari (Mac Burney, Lang, ecc.) o sintomi particolari (Rowsing) perchè la base d'impianto all'appendice capita su punti ulcerati: ma in presenza del cronico enterocolitico, la diagnosi di appendicite cronica, e la relativa cura chirurgica, anche se confortata da radiografie molto dimostrative, devono essere precedute dalla completa delucidazione, dalla sindrome enterocolitica e dalla terapia prolungata della malattia del colon.

Coliche epatiche o colecistiti calcolose possono essere simulate per la localizzazione prevalente nell'angolo epatico del colon, altra sede di predilezione delle ulcerazioni da ameba patogena. Devo notare che i dolori compaiono con frequenza la notte; ma sono crisi di dolore sordo, senza vomito, e raramente diffuso alla spalla; questo orario, che ravvicina molto agli occhi del medico il dolore dell'enteritico a quelli del calcoloso, sono dovuti al fatto che a distanza di 6-8 ore dal pasto principale corrisponde il massimo di lavorio del grosso intestino, che si traduce in sindrome dolorosa.

La diarrea prandiale può associarsi al dolore notturno all'ipocondrio; si aggiunge così un suggestivo segno che fa pensare alla malattia della cistifellea. Per comprenderne il significato bisogna ricordare che l'introduzione dell'alimento provoca abitualmente dei *riflessi gastrocolici d'espulsione*, i quali divengono imperiosi e violenti per causa della malattia del colon stesso. È noto che i bambini, quando prendono il latte, evacuano facilmente per un riflesso gastrocolico, che si smorza coll'avanzare dell'età, ma che può ritornare anche più evidente per malattia del grosso intestino.

Ad un riflesso è dovuta pure la *sindrome dispeptica* e specialmente *duodenale* dell'enterico amebico. Una correlazione funzionale esiste tra piloro e regione ileocecale. Quando l'alimento giunge allo stomaco, il piloro si chiude, mentre il tenue si vuota. Quando l'ileo è pieno l'evacuazione gastrica cessa finchè il pasto è passato nel cieco. E queste riflessso rappresenta un riflesso di protezione contro un eccessivo sovrariempimento del duodeno e del tenue. Una stasi cecale può creare una stasi dell'ileo e quindi una stasi gastrica e duodenale, provocando i segni di una dispepsia o di uno spasmo doloroso pilorico. Moynihan d'altra parte aveva ben veduto, quando aveva sospettato che il cieco qualche volta era il vero responsabile di sindromi duodenali.

Questa rassegna della fisiopatologia dell'intestino e le spiegazioni delle sindromi abituali e delle più rare e qualche volta contradittorie, mostrano che

l'ulcerazione amebica può, agendo in vario senso, eccitando, provocando spasmi, determinando riflessi gastro-colici, essere considerata la causa della polimorfa sintomatologia.

Naturalmente la trasformazione in un tessuto duro fibroso dell'ultima parte del colon, che può determinare impedimento alla normale peristalsi, stasi dell'ultima porzione con produzione di ulcerazioni al di sopra, dànno ragione della possibilità che croniche amebiasi intestinali simulino la stenosi sifilitica e qualche volta la cancerosa dell'ultima parte dell'intestino.

Prognosi.

La *prognosi* dell'infezione amebica dell'intestino deve tener conto di vari elementi: la naturale cronicità della malattia, coi suoi danni generali e locali, le complicanze. La prognosi è tanto più sfavorevole, nei riguardi del ripristino della funzione intestinale, *quanto più antica è la malattia*. Il trattamento terapeutico dà resultati meno evidenti e più lenti, se l'infezione data da moltissimi anni. Anche scomparse le amebe ed esaurita l'infezione, rimangono esiti anatomici, talora anche di grave entità, che non consentono il ripristino dell'equilibrio funzionale ed armonico delle varie sezioni intestinali. Scomparsi i dolori, diminuita l'emissione di muco, interrotto il ritmo della alternative di diarrea e di stitichezza, rimangono sensazioni di vaga sofferenza, qualche volta forme atoniche di stipsi, meteorismo. Se invece la *malattia data da poco tempo*, raramente in sofferenti da anni, si ottiene la perfetta guarigione: e malati che da tempo non conoscevano la soddisfazione di una nutrizione completa possono ritornare a vitto ordinario. Evidentemente l'esito della malattia con la cura è in rapporto con i danni locali, che le lesioni anatomiche hanno potuto già determinare nella superficie dell'intestino.

L'amebiasi intestinale, se non dà diarrea continua o dissenterie ripetute o continue, difficilmente si ripercuote sullo stato generale; come ho già accennato, stati generali ottimi e per nutrizione e per sanguificazione sono compatibili con l'amebiasi intestinale. Invece diarree continue e specialmente forme dissenteriche ripetute mettono il soggetto in condizioni di progressivo deperimento fino alla cachessia anasarcatica, che talora deviano il medico e lo portano a gravi sospetti come quello di tubercolosi primitiva dell'intestino.

In conclusione: una malattia tipicamente cronica, mercè la cura guarisce sempre; rimangono talora disturbi espressione di danni anatomici.

Le complicanze epatiche sono rare: esse sopravvengono in soggetti non curati, in forme larvate: oramai tale complicanza non conserva le note di una grave complicanza come per il passato, dacchè la terapia medica ne ha facilmente ragione completa. Non abbiamo esperienza di localizzazioni cerebrali o di altri organi per potere apprezzare l'effetto della terapia specifica.

Cura.

La cura dell'amebiasi intestinale è essenzialmente cura specifica col cloridrato di emetina. Dopo i lavori di L. Rogers, all'ipecacuana è stato dappertutto sostituito l'alcaloide sotto forma di cloridrato di emetina. La terapia dietetica, la cura locale sono passate in seconda linea.

Chauffard, che è stato uno dei primi divulgatori in Europa del medicamento specifico lo paragona alla chinina per la malaria; non possiamo accettare integralmente l'opinione dello Chauffard e promettere coll'emetina quello che con la chinina si ottiene nella malaria.

L'emetina, adoperata a dosi curative nella dissenteria amebica recente, dà resultati il più delle volte mirabili: in poco tempo, con poche serie di cura si riesce a sterilizzare il paziente e si ha la guarigione pronta e definitiva. Nell'amebiasi intestinale cronica tale successo deve rappresentare ai nostri occhi l'eccezione. D'ordinario le prime cure d'emetina dànno un vantaggio apparente ma non la guarigione: la terapia deve essere cronica, quasi come cronica è stata la malattia, se si vuole arrivare ad effetti definitivi. Essa deve essere condotta con dosi generose insistentemente, per mesi e spesso per più di un anno, se si vuole arrivare alla guarigione definitiva.

Purtroppo l'emetina è uno di quei rimedi, comunque adoperato, non privi di inconvenienti. Noi adoperiamo il cloridrato di emetina per iniezione (9-12-15 centigr. al giorno) e lo joduro doppio di emetina e bismuto per bocca (da 6 a 12 centigr.); la cura è costituita di periodi limitati (da 3 a 10 giorni) e di tregue piuttosto lunghe (20-30 giorni).

All'una e all'altra forma di rimedio sono legati inconvenienti che io chiamerei abituali e che non sono controindicazione alla prosecuzione della cura, ma solo manifestazioni che devono moderare l'intensità della cura. Il cloridrato di emetina per iniezione, nelle dosi curative da 9 a 12 centigr. al giorno per quattro o cinque giorni al mese, determina uno stato di astenia, che va da una semplice sensazione di debolezza muscolare ad uno stato di profonda depressione psichica e muscolare, da impedire qualunque attività. Tale conseguenza, nota del resto da tempo, compare con un certo ritardo specialmente se le dosi alte sono continuate per parecchi giorni (fino a cinque o sei giorni) o se le dosi piccole (4-6 centigr. al giorno) sono continuate, come taluno, usa per lunghi periodi. Il ritardo nella comparsa della sindrome astenica (che può giungere fino alla paretica e paralitica se non si sospende il rimedio a tempo) è legata al ritardo dell'eliminazione del rimedio e all'accumulo.

Raramente l'emetina per iniezione dà luogo a vomito, ad alterazioni del polso e della funzione cardiaca, a disturbi intestinali (sotto forma di diarrea o di dolori). Io ho notizia, in mezzo a numerosi malati curati con numerosissime iniezioni, di due incidenti sopravvenuti immediatamente dopo l'iniezione intramuscolare di 4 centigr. di emetina, e che per la loro perfetta somiglianza e per le identiche condizioni di produzione devono essere attribuiti alla emetina. Quasi subito dopo l'iniezione i malati hanno avuto la sensazione di vaga sofferenza, con difficoltà di respiro. Poi un senso di viva soffocazione e di morte. I parenti dicono che il volto è divenuto pallido e cianotico, i malati hanno perduto la coscienza, mentre il medico curante chiamato ha riscontrato polso filiforme e frequentissimo. Lo stato grave è durato poche ore in uno, quasi mezza giornata nel secondo. Si può escludere che la dose di emetina e la qualità dell'emetina stessa fossero la ragione della grave sintomatologia. La fiala apparteneva ad una scatola di cui in giorni precedenti i pazienti ave-

vano consumato altre fiale. Si può negare che i soggetti presentassero una sensibilizzazione al rimedio, oltre che per l'esperienza negativa in argomento, perchè successive iniezioni gradualmente crescenti non hanno determinato alcuno inconveniente. La sindrome bulbare, sopravvenuta minacciosa ed improvvisa, immediata dopo l'iniezione, fa invece pensare che per caso la punta dell'ago abbia imboccato il lume di una vena e che l'emetina sia penetrata in quantità eccessiva e direttamente nel circolo.

Lo joduro doppio di emetina e bismuto, somministrato per bocca nella dose di una pillola (contenente 6 centigr. di emetina) alla sera 3 ore dopo il pasto, dà abitualmente un disturbo comune a tutti i malati, la diarrea. Tra i miei malati curati pochissimi non hanno lamentato disturbi intestinali. Qualche volta nel periodo di cura che suole durare 12-15 giorni al mese, la diarrea diviene imponente e costringe ad interrompere la cura. D'ordinario essa è ben sopportata, e seguita da regolarizzazione dell'alvo o da stipsi. Il disturbo che i malati dicono intollerabile, e che disgraziatamente sopravviene con una certa frequenza all'ingestione del joduro doppio di emetina e bismuto, è il vomito. Esso sveglia i malati con senso invincibile di nausea, cui segue vomito tanto più penoso quanto più lo stomaco è vuoto. La sensazione di astenia è molto meno spiccata dopo la cura emetinica per bocca.

I vantaggi della cura emetinica non sono nè immediati nè definitivi, nelle forme croniche. — Devo distinguere, seguendo gli insegnamenti della mia esperienza, che l'emetina, sotto forma di joduro doppio di emetina e bismuto, offre vantaggi sulla cura per iniezione; l'ammalato più rapidamente ha il sollievo nella sindrome dolorosa, nella rarità delle ricadute, e con sei, sette mesi di cura diligente si vincono non raramente vecchie amebiasi tenacemente impiantate. Con la terapia per iniezione invece sono necessari qualche volta 10-12 mesi e indubbiamente esistono forme che anche dopo un anno e mezzo di cura non sono perfettamente guarite, e in cui l'esame delle feci è ancora positivo.

È difficile renderci ragione perchè un rimedio che ha talora azione miracolosa in una infezione nuova, sia tanto poco efficace nelle amebiasi di vecchia data. Potranno anche aver valore le cisti come forme di resistenza, ma il rapporto tra antichità della malattia e necessità di lunga cura è così costante che è difficile incriminare le cisti, le quali si trovano già anche nelle forme recenti dopo pochi giorni. D'altra parte se per un momento prescindiamo dall'intestino, basterà pensare alla rapidità con cui la cura emetica ha ragione dell'infezione amebica del fegato: in 24, 36 ore cade la febbre, in pochi giorni cessa e definitivamente il dolore, e la grave lesione volge a guarigione senza ulteriori cure.

Forse le condizioni anatomiche (fibrosi dell'intestino) impediscono al rimedio di raggiungere facilmente il parassita, forse intervengono altri elementi che attivano o s'interpongono come ostacoli all'azione dell'emetina: l'argomento merita studio ed indagini comparative.

I principi della terapia da noi seguiti hanno ubbidito a due costanti precetti: dosi generose e cure intermittenti e ripetute.

I resultati tardivi, non sono quasi mai mancati.

Quando sospendiamo la cura?

Due elementi sono la guida sicura; la scomparsa dei disturbi intestinali, la negatività del reperto di amebe nelle feci *dopo ripetuti esami*, previa sempre la somministrazione di purgante salino. D'ordinario sono necessarie sette ad otto serie di cure prima di saggiare la negatività delle feci. In alcuni casi, sono i casi antichi per cronicità, i disturbi, come ho già accennato, non scompariranno mai, se pure si mantengono attenuati notevolmente, a causa delle alterazioni anatomiche che turberanno per sempre l'armonia della funzione dell'intestino, ma le feci però diverranno ripetutamente negative e questo per noi rappresenterà la guarigione, se pure incompleta. I disturbi funzionali non sono più l'espressione d'infezione, ma di residuali alterazioni anatomiche.

La cura dietetica. — Prima che il progresso avesse portato la conoscenza dell'effetto dell'emetina, le norme dietetiche nelle sindromi da amebiasi avevano il sopravvento.

Attualmente esse sono una necessità nelle sindromi acute (limitazione dell'alimentazione al riso, all'acqua di riso e in genere a pappe amidate), hanno scarso valore nelle forme essenzialmente croniche, anzi io penso che sarebbe cattivo consiglio in una malattia tanto lunga tenere il malato a dieta esauriente; le ricadute, abitualmente attribuite ad errori dietetici, se pure possono da questi essere facilitate, sono in rapporto con la vitalità dell'ameba. Ma un alimento è abitualmente dannoso a questo genere di malati: la verdura o tutti gli alimenti ricchi di cellulosi.

Nei primi mesi di cura è opportuno eliminare del tutto le verdure: noi invece ci sogliamo servire della tolleranza per le verdure come di un ottimo indice per giudicare dei progressi verso la guarigione del paziente.

La cura locale. — In non pochi casi, specialmente per interrompere l'andamento pericoloso di accidenti acuti, ci siamo serviti del trattamento locale con clisteri medicati (nitrato d'argento all'1 per 4000). Evidentemente la cura dei clisteri è una cura episodica che non può aver ragione dello sviluppo del parassita nella profondità della parete intestinale. Però momentaneamente dà ottimi risultati e sul sintoma dolore e sul sintoma diarrea.

Il neosalvarsan abbiamo adoperato come curativo e per iniezioni endovenose e per clisteri. Noi dobbiamo attribuire più che ad azione specifica ad azione ricostituente dell'arsenico gli effetti ottenuti. L'inattività del neosalvarsan come amebicida abbiamo avuto occasione di sperimentare in ascessi del fegato, nei quali mentre la sola cura neosalvarsanica nessun effetto aveva determinato, pochi centigrammi di emetina portarono a rapida guarigione. Non abbiamo diretta esperienza di altri preparati lodati nell'amebiasi come lo Yatren, il Khosam, la Simaruba, la Garcinia, ecc.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato le manifestazioni cliniche di 150 soggetti affetti da amebiasi; quasi tutti avevano contratto l'infezione in Italia.

Le sindromi osservate, abitualmente non dissenteriche, egli raccoglie sotto le seguenti denominazioni:

1) diarrea semplice intermittente;

2) stipsi alternata a diarrea;
3) stipsi intestinale cronica;
4) forma dissenterica recidivante a lunga scadenza;
5) sindromi dolorose (appendicolare, epatica, rettale);
6) sindrome stenotica del retto;
7) forma dispeptica;
8) forma duodenale.

Nella ricerca dei caratteri fondamentali comuni, l'A. si ferma sulla *recidività, sulla cronicità, sui caratteri particolari della diarrea, del dolore, delle altenative di stipsi e di diarrea,* per trarne argomento di diagnosi differenziale con le sindromi che la amebiasi intestinale simula.

Premessi cenni sulle nozioni moderne di fisiopatologia intestinale, nelle leggi che modernamente sono state riconosciute presiedere alle funzioni intestinali l'A. trova le ragioni dei sintomi, e delle sindromi morbose, che analizza ad una ad una.

Nella prognosi e nelle difficoltà della cura specifica si addentra, usufruendo della personale esperienza.

Consegnato in redazione il 27 dicembre 1923.

II.

POLICLINICO UMBERTO I°, PADIGLIONE VIII
diretto dal prof. AGOSTINO CARDUCCI

Contributo allo studio dei Tumori primari delle capsule surrenali.

Dott. PIETRO FILIPPELLA, assistente.

Come è noto i tumori primari delle capsule surrenali, talora bilaterali, sono distinti in due gruppi principali: tumori della corticale, tumori della midollare.

Nel 1° gruppo si distinguono iperplasie diffuse, con aumento di volume dell'organo, o circoscritte, nodose, a cui Virchow dava il nome di «strumae suprarenales».

Abbiamo poi altre formazioni adenomatose, dette da Birch-Hirschfeld «ipernefromi» che sono nettamente limitati dal vicino parenchima, che viene compresso: essi sono del colore della sostanza corticale della capsula surrenale, del volume fino a una ciliegia e anche più ed hanno la costituzione istologica della corticale stessa, spesso con forte infiltrazione di grasso o di lipoidi e di glicogeno nelle cellule. Dalla maggior parte degli autori sono considerati come amartomi.

Si possono avere anche forme che nell'apparenza possono rappresentare passaggi da iperplasie nodose a tumori maligni, riguardo ai quali la grande variabilità della struttura giustifica le varie interpretazioni che i vari Autori ne han date e perciò non è raggiunto l'accordo sul nome da dar loro, considerandoli chi carcinomi, chi sarcomi o endoteliomi.

Virchow comprendeva anche questi nelle due *strumae suprarenales;* Borst li chiama tumori dal tipo surrenale; Roccavilla parla di adeno-epiteliomi maligni sarcomatoidi. Però, come osserva giustamente il Barbacci, è bene non compromettersi in rapporto all'intima natura e significazione oncologica di tali blastomi; quindi a tutte le denominazioni adoperate (tumori ipernefroidi di Lubarsch, epiteliomi soprarenali di Marchand, ipernefromi di Birch-Hirschfeld, oltre le surricordate) sarebbe opportuno sostituire la denominazione di « *tumori tipici* » delle capsule surrenali per quelli che constano di elementi che raggiungono un tal grado di maturità da rassomigliare morfologicamente alle cellule delle capsule surrenali e di « *tumori atipici* », delle capsule surrenali per quelli che hanno architetture complesse e tali da non potersi raggruppare con le altre categorie di tumori e neppure coi tumori misti.

Tali tumori di solito sono giallo burro, molli, ricchi di vasi, infiltrati di emorragie, con focolai necrotici, che fanno spesso irruzione nelle vene, proliferano per continuità e danno anche metastasi.

Nelle forme tipiche esiste, come abbiamo detto, grande somiglianza con la struttura delle capsule surrenali, come l'ordinamento delle cellule in travate, colonne serpeggianti, accumuli, in uno stroma formato da capillari. Forte accumulo di granuli di grasso o di lipoidi e glicogeno produce color giallo o giallo-biancastro e, dopo l'estrazione di tali sostanze, nel preparato incluso, un aspetto spugnoso o trasparente del protoplasma cellulare; la loro malignità si manifesta per l'invasione nelle vene e per le metastasi.

Nelle forme atipiche la struttura è molto più irregolare; le cellule differiscono nella forma e nell'ordinamento notevolmente dalla loro matrice; sono spesso più grosse per lo più poligonali, polimorfe, ed anche non limitate nettamente, ricche di grasso e spesso di glicogeno, non di rado giganti e con nuclei giganti. Tali elementi cellulari si dispongono variamente entro uno stroma connettivale, in genere scarso, ma molto ricco di vasi, talora d'aspetto cavernoso, che non infrequentemente è sede di processi regressivi (degenerazione jalina, sclerosi); ora la disposizione è tale che ricorda quella d'un sarcoma, ciò che specie si può verificare anche nelle metastasi; ora invece, assumendo aspetto alveolare, rassomiglia più a un carcinoma; da ciò la diversa interpretazione data a questi tumori, a cui alcuni, considerando gli intimi rapporti delle cellule coi vasi, vogliono dare significato di periteliomi.

Tali tumori che possono essere notevolmente grandi e che si ingrossano anche notevolmente per emorragie, sono spesso molto maligni e irrompono spesso nelle vene, producendo rapidamente metastasi.

Alla formazione di tumori delle capsule surrenali possono prender parte anche germi aberranti delle capsule stesse: da ciò ipernefromi eterotipi, tipici e atipici anch'essi; anzi da questi germi aberranti specie nei reni si sviluppano più frequentemente tumori maligni di quello che nelle capsule surrenali; da ciò si può dedurre che l'aberrazione conduce forse ad alterazioni patologiche del carattere cellulare (Borst).

Furono descritti anche ipernefromi dei reni con formazione di puri lumi glandolari e forme cistiche e papillari, ma è discutibile se siano d'origine soprarenale o non forse renale.

Di tumori maligni primari delle capsule surrenali ne sono stati descritti pochi casi; Bergmann nel suo trattato dice che Rolleston e Marks ne raccolsero 24 casi in tutto (di cui nove classificati come adenomi maligni o carcinomi, quindici sarcomi) per lo più con metastasi nel fegato.

Consultando la letteratura in proposito ho potuto rilevare che nei casi descritti si trattava di tumori primari, spesso bilaterali, sviluppatisi in genere in soggetti di età, ma qualche volta anche in giovani, a decorso molto maligno, rapido, in cui la diagnosi esatta fu fatta solo alla autopsia, con metastasi il più frequentemente nel fegato e nelle glandule linfatiche, poi nel polmone, nel cervello, nelle ossa; un caso con diffusione e nodi metastatici nella milza (Neuhäuser).

Dato l'interesse, sia dal punto di vista clinico, sia anatomico, credo opportuno riferire su di un caso di tumore maligno primario delle capsule surrenali, occorso alla nostra osservazione.

Ecco la descrizione del caso:

Anamnesi. — Bernardino C., anni 58. Raccontava di essersi cominciato a sentir male 11 mesi prima del suo ingresso in Ospedale (6 novembre 1922) con dolori a varie riprese localizzati all'ipocondrio destro, irradiantisi posteriormente alla colonna vertebrale.

Dopo qualche tempo notò la comparsa di tumefazioni in corrispondenza degli inguini, delle regioni sottoascellari e del collo, indolenti, sia spontaneamente, sia alla pressione e che andarono progressivamente accrescendosi.

25 giorni prima del suo ingresso fu preso da dolori alla base dell'emitorace destro, con tosse, lieve affanno, espettorato sanguinolento. Mai febbre. Appetito abbastanza conservato, funzioni intestinali normali; non disturbi dell'apparato orinario. Affermava di essersi molto dimagrito e anemizzato e accusava forte astenia generale, tanto da non riuscire a sollevarsi dal letto. Nell'anamnesi remota risultò solo che da piccolo soffrì febbri malariche. La moglie ebbe tre gravidanze a termine; due figli viventi in buona salute; uno morto da piccolo di malattia imprecisabile.

Non si era mai contagiato di malattie veneree; non risultava lues; era stato forte bevitore e fumatore.

E. O. — Condizioni generali assai scadute, depresse, decubito supino; nutrizione scarsissima, masse muscolari ipotrofiche e flaccide, pannicolo adiposo quasi scomparso; colorito bruno-gialletto della cute, che era secca e con desquamazione furfuracea; mucose visibili fortemente pallide.

Apparato linfo-glandolare: nelle regioni sottomascellari, sopraclaveari, sottoascellari, inguino-crurali si notava la presenza di tumefazioni, alcune rotondeggianti, altre ovoidali, del volume da una piccola noce a un uovo di tacchina, a superficie leggermente irregolare, di consistenza duro-legnosa, non dolenti, spostabili, con cute soprastante normale e scorrevole su di esse.

Lingua impaniata; sulla mucosa del labbro superiore e del palato si vedevano macchie scuro-nerastre di forma irregolare e di varia grandezza.

Temperatura afebbrile; polso uguale, ritmico, frequente, a pressione bassissima (Pachon Px 110; Pm. 60); respiro di frequenza normale.

Torace. — Allungato, leggermente cifotico; le due metà si espandevano poco durante gli atti respiratori; i margini inferiori erano poco mobili; il murmure vescicolare alquanto ridotto specie a sinistra.

Addome. — Un po' avvallato e con le pareti un po' contratte; non si riusciva a rilevare alterazioni degli organi in esso contenuti.

Milza e fegato non apparivano ingranditi.

Genitali esterni: *sani;* non si constatarono modificazioni dei caratteri sessuali.

Durante la degenza in Ospedale, mantenendosi sempre apiretico, persistendo sempre l'espettorato più o meno emorragico, si andò rapidamente aggravando lo stato di adinamia e cachessia; negli ultimi giorni comparve vomito e diarrea infrenabili; il 22 dicembre 1922 si ebbe l'esito letale.

Ricerche di laboratorio. — L'esame delle orine, se si eccettui lievissime tracce di albumina, fu sempre negativo.

L'esame del sangue diede il seguente risultato: eritrociti 3.560.000; emoglobina 58; V. G. 0,80; leucociti 8.700; formula leucocitaria: polimorfo-nucleati neutrofili 72 %; linfociti piccoli 14 %; linfociti grandi 9 %; forme di passaggio 4 %; eosinofili 1 %.

Reazione di Wassermann nel sangue: negativa.

Cutireazione alla tubercolina: negativa.

Esame dell'espettorato: negativo tanto per il bacillo di Koch, quanto per elementi morfologici speciali.

Radioscopia dello stomaco: negativa.

Radioscopia del torace: a sinistra all'esterno del margine del ventricolo sinistro (in posizione antero-posteriore) si nota un'ombra ovalare, a limiti netti, grande quanto un uovo di gallina, con aderenze nello spazio complementare, che si riscontrano pure a destra.

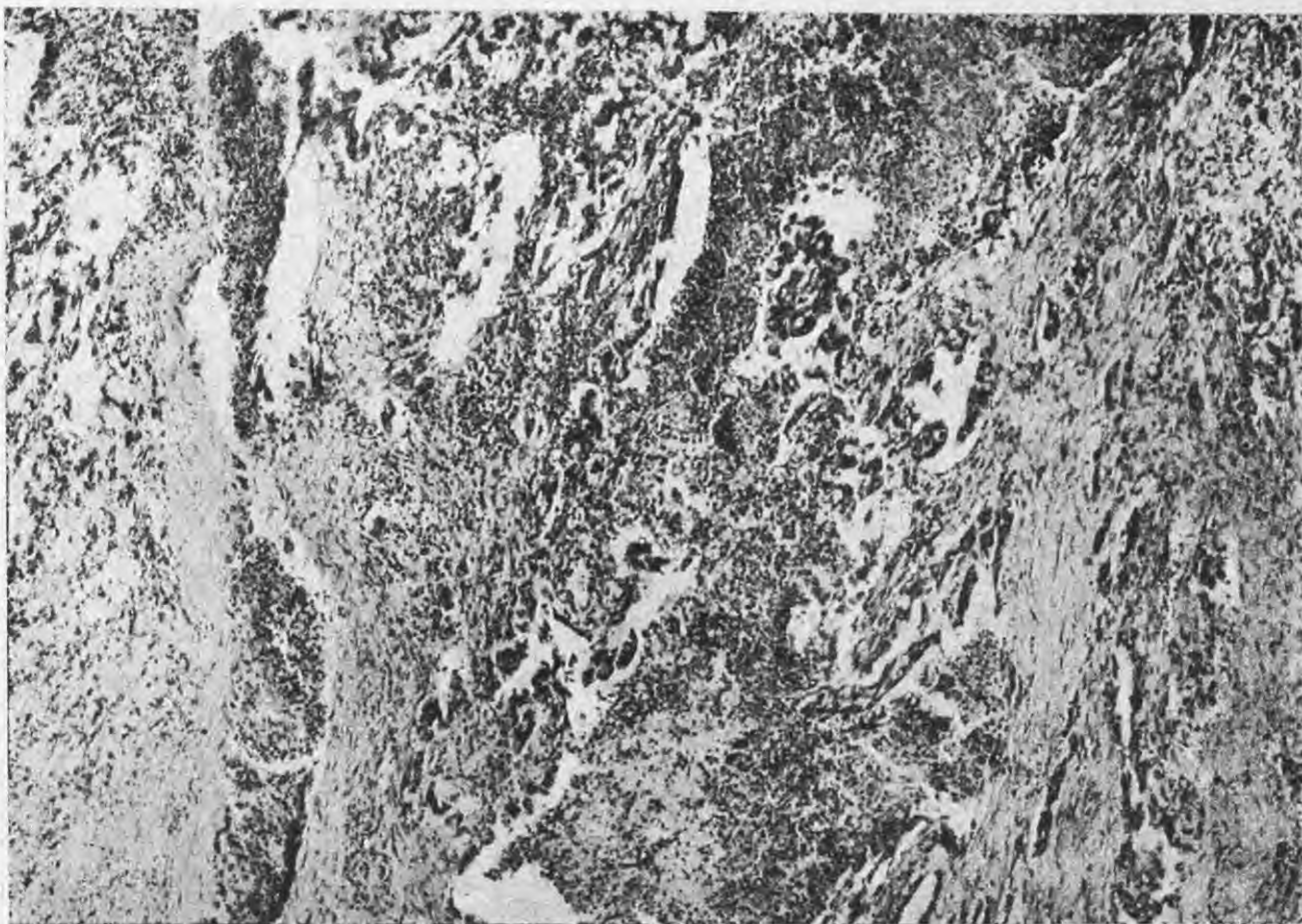



FIG. 1. — *Tumore principale con struttura* nettamente *alveolare* con notevole infiltrazione dello stroma:
Obbiettivo 4 Koristka.
Oculare 3 Huygheus.

Asportata una glandola all'inguine si rilevò che era trasformata in tessuto bianco-gialliccio, con necrosi centrale; raschiando la superficie di sezione si asportava una poltiglia lattiginosa, in qualche punto con l'aspetto della miscela latte-cioccolato, che, esaminata al microscopio, faceva vedere cellule poligonali, grandi, rassomiglianti ad epiteli, alcune delle quali contenenti numerosi corpiccioli rifrangenti. All'esame delle sezioni istologiche si ebbe l'impressione si trattasse di metastasi di un tumore epiteliale.

Autopsia. — Stato cachettico; sulla mucosa del labbro superiore e del palato sono ancora visibili le macchie bruno-nerastre, notate allo *E. O.*

Numerose tumefazioni glandolari in tutte le stazioni linfatiche esterne, di cui la più grossa, come un piccolo mandarino, nella regione sottoascellare sinistra, duro legnose, con focolai di necrosi centrali alla sezione e un aspetto somigliante a quello della corteccia surrenale, specie per il colorito giallo-limone della superficie.

Calotta cranica: normale.

Meningi: *pallide* e così il *cervello* che è pure un po' edematoso senza altre alterazioni speciali.

Pericardio: *normale* non contenente liquido.

Cuore di volume normale, non presenta alterazioni macroscopiche nè a carico del muscolo che appare solo un po' pallido, nè degli apparecchi valvolari.

Polmoni: Medico grado di enfisema con antracosi; alle basi si notano aderenze pleuriche molto più valide a sinistra: assenza di liquido.

Polmone destro: Ipostasi nel lobo inferiore con rari noduli di bronco-polmonite sparsi qua e là.

Polmone sinistro: Palpando il lobo inferiore si percepisce una tumefazione dura, che alla sezione si rivela situata nel tessuto polmonare senza raggiungere la superficie costale di esso: è rotondeggiante, del volume di un mandarino, a superficie granulosa, di colorito bianco-giallastro, con piccoli focolai di necrosi. Anche qui ipostasi nel lobo inferiore con qualche nodulo di broncopolmonite.

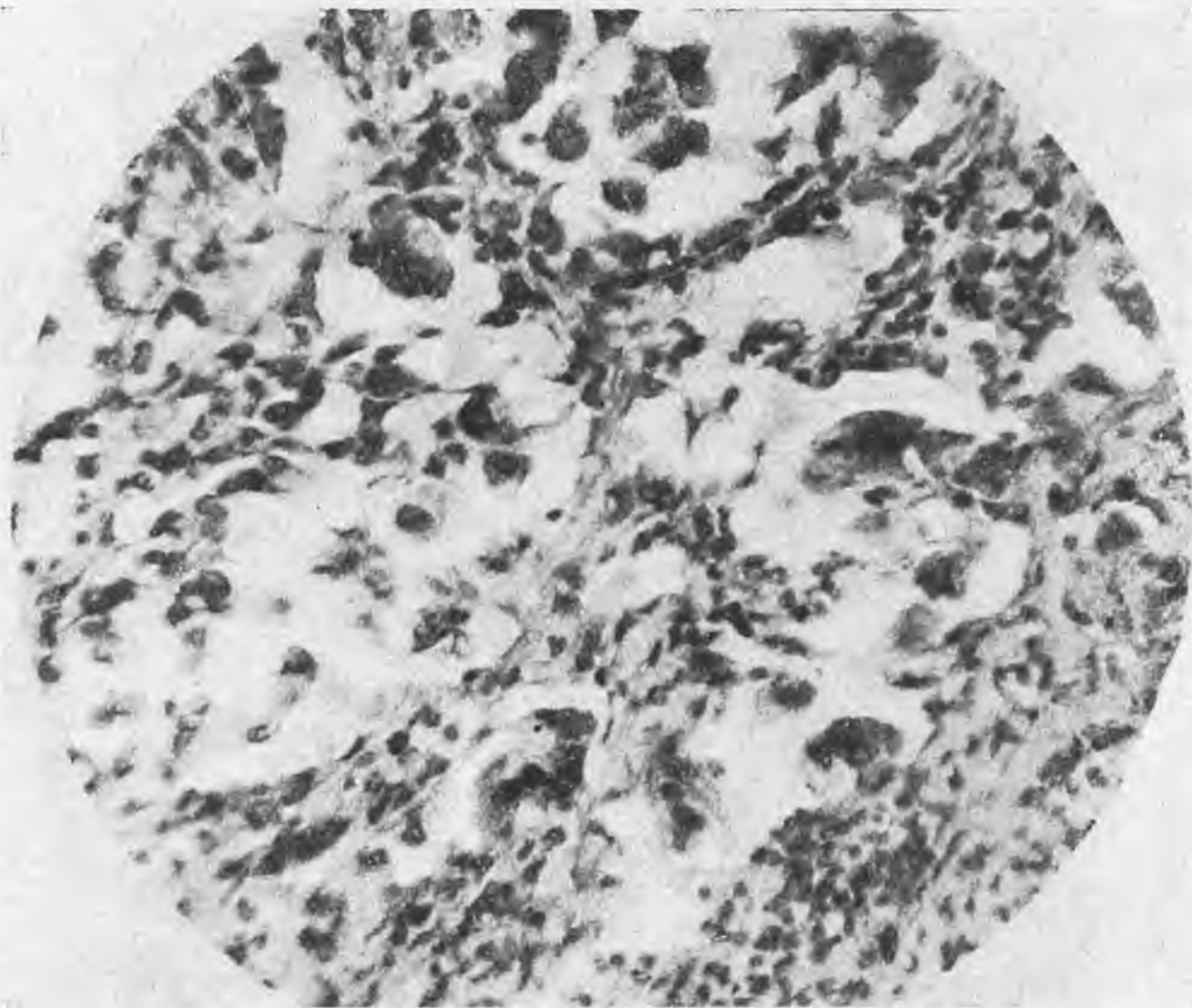



Fig. 2. — Un campo dello stesso preparato a più forte ingrandimento:
Obbiettivo 7 Koristka.
Oculare 3 Huyghens.
Grossi elementi cellulari piatti nell'interno degli *alveoli*.

Glandole bronchiali e tracheali ingrossate.

Addome. — Assenza di liquido; nulla nel tubo gastro-enterico. Il fegato all'esterno si presenta normale, ma, sollevandone il bordo inferiore, si nota che la faccia postero-inferiore fa corpo con una grossa tumefazione, che si nasconde sotto la cupola diaframmatica, alla quale aderisce.

A sinistra, al di sopra del rene, che, come il destro è in posizione normale, trovasi un'altra grossa tumefazione, che aderisce pure al diaframma.

La milza appare aumentata di volume e consistenza.

Si asporta tutto in blocco e si trova:

I reni si distaccano facilmente dalle tumefazioni che li sormontano; conservano volume normale, si scapsulano con facilità e tanto all'esame della superficie esterna, come di quella di sezione, appaiono macroscopicamente normali.

A destra, nella regione normalmente occupata dalla capsula surrenale, trovasi la suaccennata tumefazione, del volume di un cedro di media grandezza,

a superficie irregolare per piccoli bernoccoli, di colore bianco-giallastro, molle elastica, fluttuante; al taglio fuoriesce sangue nerastro, in parte fluido, in parte coagulato: vuotata la raccolta si constata che è contenuta in una saccoccia a varie concamerazioni, delimitata dalla massa del tumore, ridotta allo spessore di circa 2 cm. Tale massa aderisce e si approfonda per breve tratto nella faccia postero-inferiore del fegato, senza interessare i vasi dell'ilo: nessuna traccia macroscopicamente visibile della capsula surrenale.

Come a destra, al posto della capsula surrenale sinistra, si trova un altro tumore un po' più piccolo del destro con gli stessi caratteri, eccetto che questo è solido, giallastro, da ricordare l'aspetto caratteristico delle capsule surrenali, con qualche zona di necrosi alla sezione.

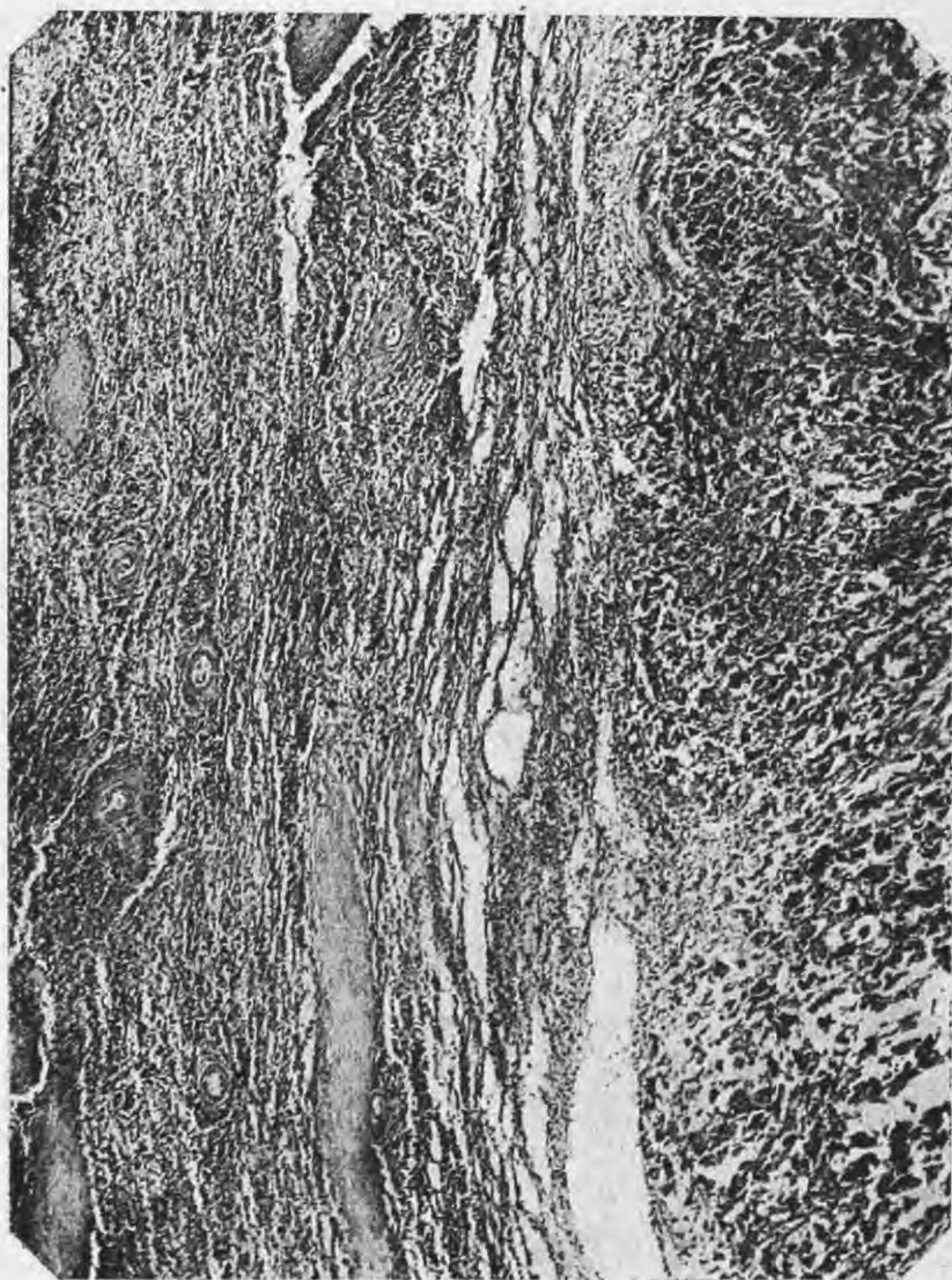



FIG. 3. — Sezione della milza:
Obbiettivo 1 Koristka.
Oculare 3 Huyghens.

A sinistra: tessuto della milza con vasi a spesse pareti, setti di connettivo fibroso denso, seni dilatati in vicinanza del nodulo del tumore, ripieni di sangue in contatto col tumore.

A destra: nodo blastomatoso, costituito da *formazioni papillari* sezionate nel senso longitudinale o trasversale.

Le glandole mesenteriche e retroperitoneali sono anch'esse tumefatte e con gli stessi caratteri delle glandole delle stazioni linfatiche esterne già descritti.

Milza. — Aumentata di volume, con capsula liscia e tesa; alla palpazione presenta una consistenza aumentata, dura nel centro. Alla sezione si rileva che in essa sono contenuti due nodi neoplastici del volume di uova di piccione, con gli stessi caratteri del tumore soprarenale sinistro.

Nulla ai genitali; nulla alle ossa.

Reperto istologico nelle sezioni del tumore e delle sue metastasi:

1) Sezione del tumore della capsula surrenale sinistra. Si notano le seguenti particolarità del tumore che ha aspetti diversi nelle varie zone comprese nella sezione. In alcuni tratti, in mezzo a bande di tessuto fibroso, ricco di nuclei fusati, si rinvengono spazi occupati da cordoni di una o più file di cellule; queste hanno forma poligonale e limiti non sempre distinti, in modo che appaiono come formazioni sinciziali.

I nuclei sono ovoidali e molto ricchi di cromatina.

Quando gli elementi cellulari hanno rapporto coi vasi sanguigni sono disposti alla periferia e costituiscono mantelli sopra tutto intorno ai finissimi capillari e alle piccole vene; numerose figure di degenerazione nucleare (carioressi e cariolisi) si rinvengono fra gli elementi della neoformazione.

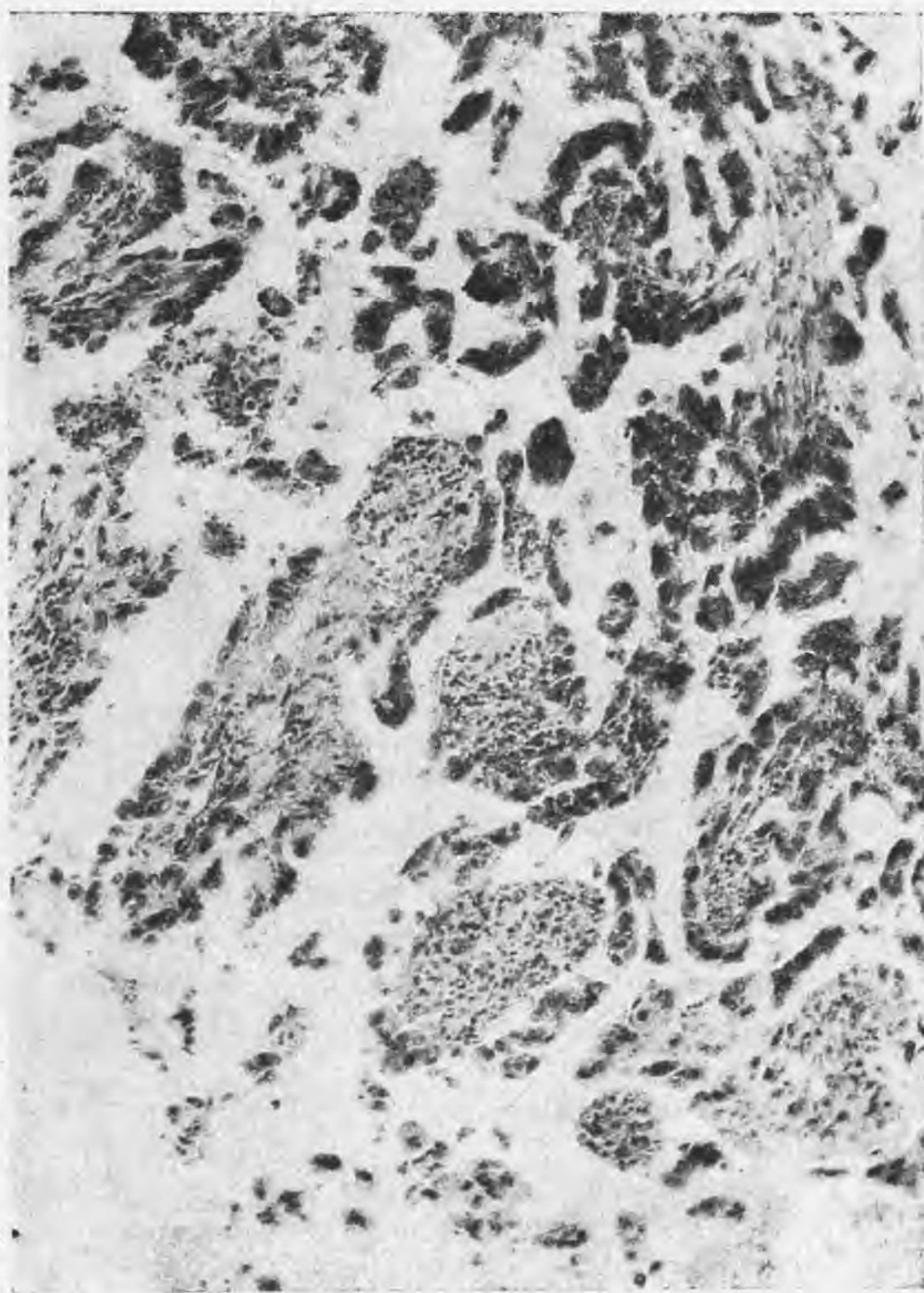



FIG. 4. — Preparato del nodulo del tumore nella milza a più forte ingrandimento:
Obbiettivo 4 Koristka.
Oculare 3 Huyghens.
Formazioni papillari con stroma connettivale ed epitelio di rivestimento monostratificato disposto a *sincizio*.

Si ha l'impressione come se i cordoni blastomatosi invadano le fessure linfatiche del connettivo.

In alcuni tratti un essudato, costituito da leucociti a nucleo polimorfo, si frappone agli elementi del tumore.

Quando i cordoni sono tagliati in sezione trasversa dimostrano talvolta un lume, in maniera d'avere l'apparenza di pseudo-tubuli di varia ampiezza, ma essi risultano evidentemente dalla distruzione degli elementi centrali dei cordoni.

In altri tratti, dove l'addensamento degli elementi del tumore è molto notevole, si trovano estesi focolai di necrosi, con infiltrazione leucocitaria; in altri tratti focolai emorragici estesi.

In altre zone infine il connettivo è disposto ad alveoli che contengono, a seconda della loro ampiezza elementi blastomatosi isolati o aggregati in piccol numero: su questi tratti lo stroma è ricchissimo di elementi linfoidi e con infiltrazione emorragica. Gli elementi che si riscontrano negli spazi alveolari hanno forma e grandezza diversa, in genere sono più grandi di quelli descritti come costituenti i cordoni e presentano alterazioni nucleari e del protoplasma.

Tra gli elementi del tumore si riscontrano rare figure di cariocinesi alla fase di piastre equatoriali; tra i nuclei se ne notano alcuni giganti ipercromatici.

In conclusione perciò il tumore dimostra uno stroma connettivale più o meno ricco di cellule di tipo diverso (connettivo giovane, adulto, focolai di infiltrazione, ecc.) e cordoni di elementi poligonali ricchi di protoplasma, di grandezza svariata, con nuclei di varia forma e in varie fasi di degenerazione; talvolta lo stroma è disposto ad alveoli e le masse di elementi in questi con-

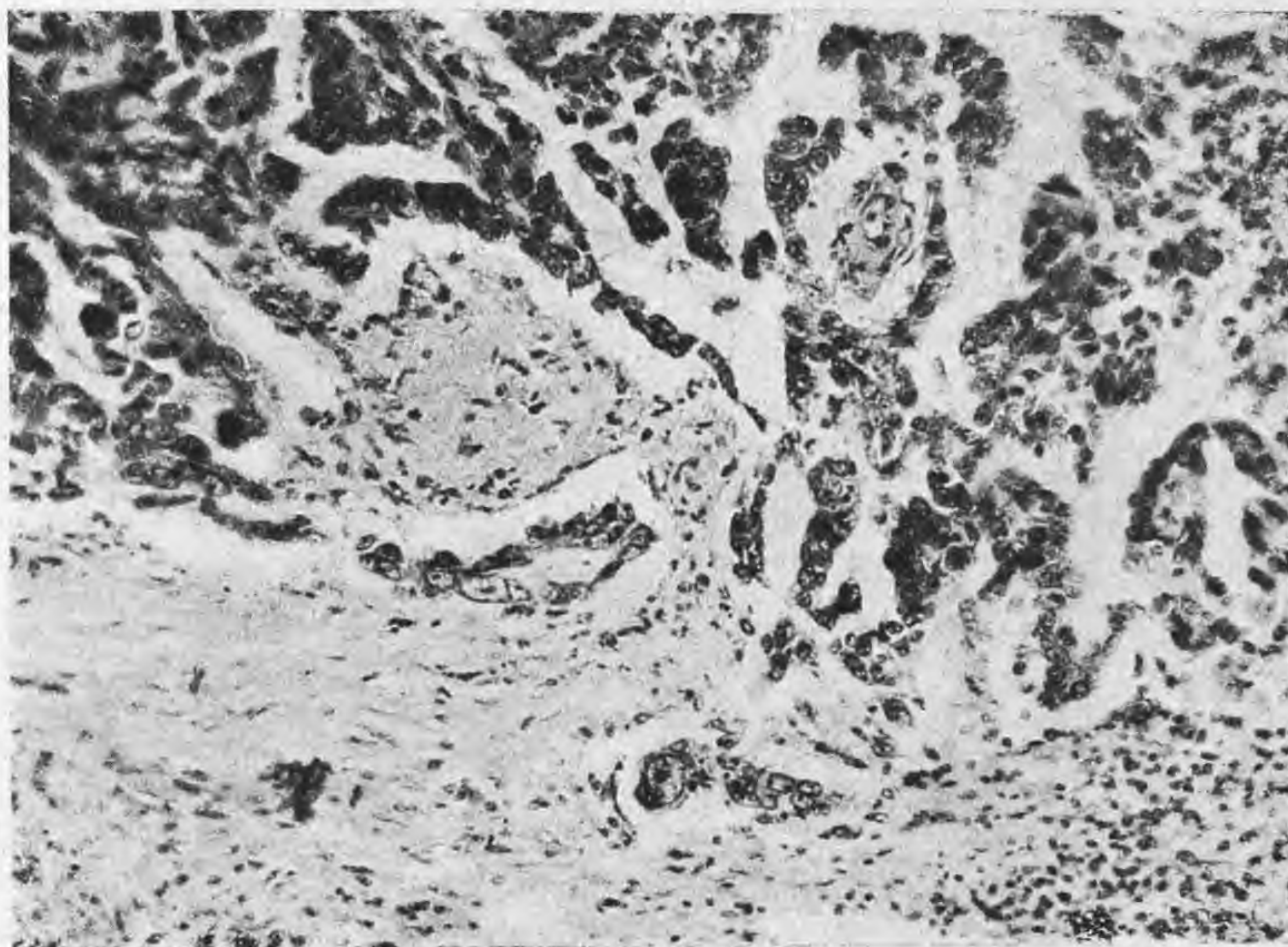



FIG. 5. — Sezione del nodulo del tumore nella milza a più forte ingrandimento:
Obbiettivo 5 Koristka.
Oculare 3 Huygheus.
È molto evidente lo *stroma* delle *papille* contenente *capillari sanguigni* e l'*epitelio* di rivestimento *sinciziale*.

tenuti dimostrano caratteri somiglianti a quelli dei cordoni della corticale delle capsule surrenali.

Inoltre sono caratteristici in alcuni tratti i rapporti che gli elementi contraggono con le pareti vasali, rapporti che sono ritenuti propri dei peritelomi.

Nell'insieme quindi un quadro complesso tanto per l'architettura dello stroma, come per la disposizione degli elementi parenchimali del blastoma, dotato quindi di un polimorfismo spiccato, proprio dei tumori che si svolgono nelle capsule surrenali.

Nodo metastatico della milza. — Si notano noduli i quali hanno un aspetto molto caratteristico, essendo costituiti da formazioni papillari ramificate, con un vaso centrale in mezzo a scarsissimo connettivo, e rivestimento di cellule, che tendono alla forma cilindrica e di aspetto completamente diverso in alcuni tratti da quelle delle capsule surrenali stesse. Le cellule di rivestimento delle papille sono monostratificate; esse hanno tipo vario: alcune hanno l'apparenza cilindrica, altre sono piatte, con limiti sempre poco distinti da apparire come sincizi, analogamente a quanto si riscontra nei corionepiteliomi; il

nucleo in alcune cellule è ipercromatico, in altre dimostra uno spazio chiaro perinucleare; la cromatina è addensata in una parte del nucleo, in altre esso è scarso di cromatina.

Negli spazi interposti fra un nodulo e l'altro il parenchima della milza è conservato e si passa da esso al tumore bruscamente; si sorprende anche la diffusione delle cellule del tumore nei seni capillari della milza.

Il carattere infiltrativo della neoformazione è nettamente dimostrato, e, anche quando le trabecole sono conservate, non si nota alcuna partecipazione di esse alla formazione del tumore.

Nei vasi medi e piccoli della milza si nota jalinosi intensa della media.

Non si rilevano figure cariocinetiche negli elementi del blastoma.

Glandole linfatiche. — Sono trasformate in tessuto alveolare fibroso e negli alveoli sono contenuti elementi caratteristici del tumore. Le cellule negli alveoli hanno limiti nettamente distinti: sono poligonali e talora aggruppate in maniera da costituire dei pseudo-tubuli. Esse o tappezzano la parete degli alveoli in uno strato solo, o costituiscono degli accumuli di cellule polimorfe, talora polinucleate, spesso riunite in sincizi. In alcuni tratti i cordoni blastomatosi subiscono necrosi.

Polmone. — Il grosso nodo del polmone consta di aggregati di elementi del tumore, in gran parte necrotici, che invadono completamente il tessuto polmonare; in vicinanza del nodulo si rinvengono focolai di bronco-polmonite.

Discussione diagnostica clinica.

Nel nostro caso avevamo vari elementi che ci guidavano verso una diagnosi di *natura*: prima di tutto già le semplici notizie anamnestiche, che ci indicavano l'insorgenza di una sindrome dolorifica, con notevole anemia, astenia generale, accentuato deperimento, progressivi, senza mai febbre, in un soggetto avanzato di età, senza precedenti ereditari, nè personali, dovevano portarci al sospetto che l'esistenza dell'individuo fosse minata dalla presenza di un neoplasma maligno.

All'esame obbiettivo ciò che subito risaltava ed impressionava la mente dell'osservatore era, oltre lo stato di depressione ed emaciazione con profonda oligoemia, la presenza di tumefazioni diffuse a quasi tutte le stazioni linfatiche esterne, tanto da far pensare, a primo acchito, ad un'affezione sistematica dell'apparata linfopoietico.

Si escludevano però subito la leucemia, la pseudoleucemia, la linfogranulomatosi di Hodghin prima di tutto clinicamente per i caratteri semeiologici delle glandole (superficie leggermente irregolare, durezza lignea) e per l'assenza di altri fatti, quali sopratutto la tumefazione evidente della milza e del fegato; nè l'esame del sangue ci faceva rilevare le alterazioni quantitative e qualitative proprie delle leucemie e della linfogranulomatosi.

Del pari si escludevano le linfogranulomatosi specifiche (tubercolari e luetiche) prima di tutto sempre per i caratteri delle glandole e poi perchè dall'anamnesi non risultava nè infezione luetica nè tubercolare, nè vi era stata, nè vi era mai febbre e infine perchè l'esame dell'espettorato, la cui esistenza poteva farci sospettare una localizzazione tubercolare nel polmone, fu sempre negativo per il bacillo di Koch, come fu negativa la cutireazione alla tubercolina e la prova del Wassermann.

Nè poteva trattarsi di un tumore primitivo delle glandole, prima di tutto per la durezza lignea che esse avevano e che è propria dei blastomi epiteliali, i quali si sviluppano nelle glandole solo metastaticamente e poi perchè il tu-

more glandolare non prende tutte le glandole contemporaneamente, ma, nascendo dapprima in una glandola, si diffonde solo successivamente alle altre stazioni.

Ad ogni modo, se un dubbio fosse restato, la biopsia era a dirci che ci trovavamo in presenza di glandole invase da germi neoplastici metastatici.

Sicchè dovevamo riguardare tale linfoadenopotia diffusa come segno esteriore rivelatore di un neoplasma insediato negli organi interni, pur dovendo riconoscere che non frequentemente nei neoplasmi maligni si hanno metastasi glandolari così diffuse e a distanza dalla loro sede primaria.

Ma il difficile era ora andare alla ricerca dell'organo dove il neoplasma era nato e da dove i suoi germi erano giunti ad invadere le glandole periferiche. Facendoci a considerare i segni di localizzazione negli organi interni ne avevamo di due ordini:

1) Dolori all'ipocondrio e alla base dell'emitorace destro con segni di localizzazione polmonare, testimoniata dalla tosse con espettorato permanentemente e intimamente misto a sangue.

2) Segni che potevano far parte di una sindrome Addisoniana (polso piccolo a bassa pressione, forte astenia generale, macchie scuro-nerastre sulla mucosa buccale. Mancavano i sintomi gastro-intestinali che si presentarono solo nell'ultimo periodo).

Per la sindrome polmonare il non rilevare alcunchè di certo all'esame obbiettivo, mentre esisteva un espettorato sanguinolento permanente, faceva pensare a qualche cosa di centrale che non poteva rilevarsi all'esame semeiologico comune, perchè ricoperta da una corteccia di polmone normale; e tale comportamento si addice ai tumori che si sviluppano centralmente nel parenchima polmonare.

Per la sindrome Addisoniana si sarebbe potuto pensare alle capsule surrenali, ma, una volta entrati nel concetto di neoplasma, l'astenia, l'ipotensione arteriosa perdevano il loro valore, essendoci a sufficienza tali fatti spiegati dalla cachessia neoplastica. Ci restavano solo le macchie buccali che potevano farci sospettare una localizzazione, un interessamento delle capsule surrenali, ma non erano sufficienti a farci ammettere un tumore primario di esse, dacchè, come nella parte generale si è fatto notare, essi in genere non si accompagnano alla sindrome Addisoniana.

Gli esami di laboratorio ci dicevano che i reni erano in ordine; non vi era infezione luetica, nè tubercolare.

Dall'esame del sangue si rilevavano i segni di un'anemia secondaria con lievissimo aumento del numero dei leucociti, con prevalenza dei polimorfo-nucleati, mancando la linfocitosi, come si ha in genere nelle affezioni delle glandole endocrine.

L'esame radioscopico ci escludeva lesioni dello stomaco e ci metteva in rilievo ciò che avevamo sospettato a carico del polmone, la presenza cioè di una massa nel polmone sinistro con i caratteri del neoplasma.

Sicchè la primitiva idea veniva dagli ulteriori esami sempre più confermata ed era dimostrata giusta dall'esame istologico della glandula enucleata, che però non ci illuminava circa l'origine del tumore.

Essendo il polmone l'unico organo in cui si rivelava ai nostri sensi una massa neoplastica, pur non nascondendoci che sarebbe stato più consono considerare anch'essa come metastatica, si pensò trattarsi di un neoplasma primitivo del polmone con metastasi glandolari e probabile localizzazione nelle capsule surrenali.

L'autopsia invece ci dimostrò un tumore primario bilaterale delle capsule surrenali con grossa cisti emorragica a destra, con nodo metastatico nel lobo inferiore del polmone sinistro, metastasi glandolari diffuse, nodi metastatici nella milza.

Concludendo, l'interesse clinico del caso è dato dai seguenti fatti:

1) Conferma della difficoltà in tali casi di porre una esatta diagnosi in vita; e ciò deriva dalla topografia delle capsule surrenali, per cui i loro tumori o restano inaccessibili alla palpazione, come nel nostro caso, in cui i due tumori si erano sviluppati bilateralmente sotto la cupola diaframmatica, con la quale avevano preso aderenze, senza spostare affatto in basso i reni; oppure, se sono molto voluminosi e si estrinsecano verso l'addome, si confondono con quelli del rene, fegato, milza, pancreas; cosicchè nella quasi totalità dei neoplasmi delle capsule surrenali la localizzazione primaria fu riconosciuta solo all'operazione o all'autopsia, mentre in vita si era fatta diagnosi di tumore di un organo delle vicinanze, a seconda della regione dove si era estrinsecato e reso accessibile alla palpazione; oppure si era diagnosticato come primario ciò che non era che una metastasi (es: tumore dell'osso frontale, del cervello, polmone come nel nostro caso, in cui, pur avendo pensato alla localizzazione nelle capsule surrenali, non fu possibile clinicamente stabilire la primitività dello sviluppo del blastoma nelle capsule surrenali) errando nell'un caso e nell'altro la diagnosi di sede.

2) Presenza di macchie bruno-scure sulla mucosa buccale, mentre nei casi consultati si fa risaltare l'assenza delle pigmentazioni brunastre sia sulla cute che sulle mucose e Bergmann stesso dice che in tali casi la pigmentazione bronzina mancò quasi sempre o presentò uno sviluppo insignificante.

A proposito di tale argomento Adrian dice di aver visto numerose macchie pigmentate a forma di punti della pelle, come si vedono solo nei tumori delle capsule surrenali.

3) Molteplicità delle metastasi specialmente linfatiche e a distanza ed anche sanguigne e decorso rapido.

A proposito dei rapporti delle capsule surrenali col sistema genitale, secondo cui in alcuni tumori delle capsule surrenali si avrebbe nei giovani precoce sviluppo dei genitali, negli adulti caratteri contrasessuali, nel nostro caso non si riscontrarono modificazioni dei caratteri sessuali, trattandosi di un soggetto in tarda età.

L'interesse anatomico è dato:

1) Dalle metastasi nella milza, fatto assai raro nei tumori in genere e, riguardo a quelli di cui ci occupiamo, nella letteratura consultata ho trovato solo quello di Neuhäuser con diffusione dalla capsula surrenale sinistra nella milza e con nodi metastatici.

2) Dalla forma papillare, rilevata specialmente nelle metastasi della milza.

3) Dalla bilateralità dello sviluppo del tumore, fatto frequente in tali organi, analogamente a quanto si ha nei tumori di altri organi pari, simmetrici, come ad es. le ovaie.

Dalla descrizione inoltre istologica risulta la complicata architettura del tumore, sia nelle sedi di origine, come nelle metastasi, nelle quali spicca la differenza di struttura rispetto al blastoma primario; si intende come sia stato difficile catalogare questo gruppo di tumori nelle forme comuni dei tumori maligni e come si siano date alle formazioni descritte interpretazioni diverse di cancro o di sarcoma in quasi tutte le loro varietà.

Dato lo stato attuale delle nostre conoscenze sui tumori, appare necessario di limitarsi alla pura descrizione delle architetture diverse riscontrate, senza compromettere il giudizio sulla loro classificazione; quindi appare giustificata la preferenza che credo opportuno accordare al concetto che tali blastomi siano da considerare come forme atipiche di tumori delle capsule surrenali.

Il nostro caso fra quelli consultati nella letteratura si avvicina maggiormente a quelli descritti dal Lasagna e dal Palamidessi. In ambedue infatti trattavasi di tumori bilaterali, però senza pigmentazioni cutanee e mucose, caratteristiche della sindrome Addisoniana.

La diagnosi anche qui fu fatta solo all'autopsia; ambedue avevano la stessa struttura istologica del nostro, da farli classificare anch'essi nel gruppo dei tumori atipici; anzi nel secondo vi era anche la struttura istologica papillare: in questo, con ittero per compressione delle vie biliari, vi erano metastasi nel fegato, glandolari regionali, nella pleura viscerale e nel polmone sinistro.

***

I miei più vivi ringraziamenti ai Chiarissimi professori Carducci e Dionisi per avermi permesso la pubblicazione del caso e per gli ammaestramenti in ogni circostanza largitimi.

Roma, 15 settembre 1923.

LETTERATURA CONSULTATA.

BARBACCI. *I tumori.*
BERGMANN. *Trattato di Chirurgia.*
BORST. Pathologische Histologie, 1922.
FALTA. *Malattie delle glandole sanguigne.*
KAUFMANN. *Trattato di Anatomia Patologica.*
PEPERE. *Trattato di Anatomia Patologica del Fuà.*
DE PAOLI. Vol. I, XXVI Anno Insegnamento Prof. DURANTE, 1898.
LASAGNA. A. Virchow, 1910.
MARCHETTI. Idem, 1904.
NEUHÄUSER. A. für Klinische Chirurgie, n. 478.
PALAMIDESSI. Ar. Italiani di Clinica Medica, 1895.
WOLLEY. A. Virchow, 1903.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali (S). L. POZZI ed. *resp.*

Anno XXXI — Roma, 1° Settembre 1924 — Vol. XXXI-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - E. Trenti: *Sopra un caso di tumore primitivo del fegato a lentissimo decorso (Linfoangioendotelioma).* — II. - A. Businco e P. Foltz: *Contributo anatomo-patologico alla patogenesi delle epato-splenomegalie malariche (con particolare riguardo al contegno delle "Gitterfasern").* — III. - G. Biondi: *Contributo clinico sperimentale ed interpretazione della reazione di Hijmans van den Bergh.*

Il Policlinico fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve sunto o le conclusioni scritte dall'autore.

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

Sopra un caso di tumore primitivo del fegato a lentissimo decorso.
(Linfoangioendotelioma).

Dott. Enrico Trenti, assistente.

Mentre il fegato appare come uno degli organi più facilmente colpiti dalle metastasi di tumori maligni insorti primitivamente in altra sede e specialmente nello stomaco o nell'intestino; è noto che raramente esso è sede primitiva ed esclusiva di neoplasmi di natura maligna. Le osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche al riguardo si trovano disseminate nelle riviste e nei giornali sia italiani che stranieri, e ben poco invece è detto di essi nei comuni trattati anche moderni. Ma se sino ad epoca relativamente recente il capitolo dei tumori maligni primitivi del fegato riuniva scarse notizie — per lo più confuse — oggi, con l'aiuto di un più vasto materiale meglio raccolto e più dettagliatamente studiato, è possibile non solo avere elementi bastevoli per porre con una certa sicurezza la diagnosi di tumore primitivo del fegato, ma anche prospettarne la diagnosi di natura, giacchè l'accurato raffronto fra i dati dell'osservazione clinica e quelli dello studio anatomo-patologico hanno permesso di rilevare l'esistenza di alcuni sintomi per lo più in rapporto con la particolare natura della neoplasia stessa.

È noto come sino a poco tempo fa tutti i tumori primitivi del fegato di natura maligna venissero compresi nella categoria dei tumori epiteliali ed

indicati col nome generico di cancro e come soltanto dopo l'osservazione del Maffucci (1881) venisse dagli anatomo-patologi confermata l'affermazione che il fegato può essere sede primitiva di tumori maligni di origine connettivale. Così mentre Cornil e Ranvier, Rendu, Hanot e Gilbert ritengono impossibile lo sviluppo del sarcoma primitivamente nel fegato, e Chauffard e Ziegler pure ammettendo che ciò possa avvenire, lo ritengono eccezionalmente raro, le osservazioni successive di Windrabt, di Arnold, di D'Urso, di Kahlden, di Pepere, di Dionisi, di Cesaris-Demel, di Nazari, di Gemelli, di Bertelli, di De Vecchi, di Guerini, di Steinhaus, di Mkee, di Marx, di Bramwell, di De Haan, di Ferrannini, di Morrow e Mc. Kinstry, di Foote — non solo dimostrano come debba ritenersi indiscusso che nel fegato possa insorgere primitivamente un tumore di origine connettivale, ma anche come tale affezione non sia poi così rara come si riteneva. Inoltre nelle suddette pubblicazioni accanto ai reperti istologici che dimostrano la varia origine del tumore stesso, sono annotati i sintomi clinici presentati dagli infermi, sì che dallo studio di quelle osservazioni è oggi possibile avere un quadro clinico completo della malattia e quindi di fronte ad ogni caso particolare giungere il più delle volte se non sempre, ad una diagnosi clinica esatta di natura.

***

Come già ho accennato fra i tumori connettivali del fegato, i sarcomi sono stati soltanto di recente oggetto di uno studio anatomico ed istologico accurato e nettamente distinti dagli altri tumori maligni del fegato. Si può dire che pure nel numero scarso di osservazioni comparse relativamente ad essi, ne sono state riscontrate quasi tutte le varietà istologiche. Così accanto alle forme rappresentate da una massa unica più o meno irregolare e deformante notevolmente l'organo (casi di Horup, Pellacani, Rehn-Weigert, Sklifanowsky, Israel, Turso, Rosenthal, Byron, De Vecchi e Guerrini), sono state descritte, e più numerose, quelle costituite da noduli molteplici, di varia grandezza, ora presenti soltanto in uno dei lobi (specie il destro) ora interessanti tutto il fegato (casi di Wagner, Frerichs, Naunyn, Pintray, Lanceraux, Parker, Maffucci, Howarth, Windrath, Burnett, Podrouzek, Scott-Land, Mc. Kee, Arnold, Ruyter, Memmo, Cesaris-Demel, Pepere, Dionisi, Nazari, Steinhaus, Terplan, Ferrarini, Foote, Morrow). Talora il sarcoma presenta caratteri emorragici (angio-sarcomi, angio-endoteliomi) come nei casi riferiti da Israel, Rosenthal, Ruyter, Peck, talora si presenta ricco di pigmento come nelle osservazioni di Block, Burnett, Nazari.

Nei riguardi della struttura istologica, nelle forme descritte di tumori connettivali maligni primitivi, si tratta ora di sarcomi a cellule rotonde, ora di sarcomi a cellule fusate. I sarcomi globocellulari hanno consistenza midollare, sono ricchi di vasi, dimostrano rapido accrescimento e facilità a dare metastasi, e nella varietà dei magniglobocellulari si differenziano difficilmente dai carcinomi (casi di Arnold e di Kahlden); i sarcomi fuso cellulari sono più consistenti, meno ricchi di vasi, ma con uguale malignità e facilità a dare metastasi. Accanto a questa forma ne sono state descritte altre a cellule giganti (v. casi di Arnold e di Steinhaus).

Circa la istogenesi dei tumori connettivali del fegato è opinione di molti autori che essi prendano origine dalle cellule dei vasi, però mentre alcuni ritengono più frequente che essi derivino dall'endotelio come è di opinione Pepere in base all'esame dei casi suoi personali e di quelli di Maffucci, Mekee, Arnold, D'Urso, Kahlden, Steinhaus, altri pensano che essi si originino dal peritelio. Favorevole a tale interpretazione si dimostra Dionisi, in base ai 3 casi di sua osservazione, e pure in tale senso depongono le osservazioni di Naunyn, Horup, Windrath, Israel.

Nei tre casi studiati dal Dionisi, fu rilevato come la struttura istologica della massa principale del tumore fosse diversa da quella di noduli più piccoli sparsi nel fegato, poichè in quella si notavono cordoni cellulari composti per lo più di due file di elementi disposti attorno ai vasi sanguigni, elementi di forma o poligonale o rotondeggiante o fusata con numerose forme cariocinetiche, in questi si riscontrò una struttura nettamente alveolare simulante la struttura dell'endotelioma. Nonostante l'aspetto istologico particolare di noduli più piccoli, Dionisi pensa si possa parlare soltanto di peritelioma, interpretando la particolare struttura alveolare come legata a vasi linfatici e spazi connettivali persistenti invasi dalle cellule del peritelioma ed in piccola parte a vasi, spazi linfatici e file di elementi neoformati dopo invasione degli elementi del tumore. In tal modo non sarebbe necessario ricorrere ad altre spiegazioni più o meno artificiose per interpretare la diversa struttura delle due parti del tumore. In ogni modo resta fissato che alcuni tumori connettivali insorti primitivamente nel fegato appartengono alla categoria dei periteliomi e come tali differenziabili istologicamente dai sarcomi e dagli endoteliomi.

Ulteriori indagini isto-patologiche porteranno certamente nuova luce nell'origine dei tumori connettivali del fegato: ciò costituisce un fattore di importanza esclusivamente teorica. Quello che a noi più interessa è la dimostrazione di tumori connettivali primitivi del fegato, ed accanto alle loro particolarità anatomiche, la sintomatologia clinica, così come è dato di potere rilevare attraverso i casi che si sono venuti man mano pubblicando.

Lo studio clinico degli ammalati di neoplasma maligno primitivo del fegato ha portato alla constatazione che se esistono sintomi comuni a tutti e che rientrano si può dire nella categoria dei sintomi generali dei tumori maligni, vi sono per altro elementi che per la loro frequenza o particolarità, in alcuni tumori piuttosto che in altri, assumono valore di un certo grado nella diagnosi differenziale. La sintomatologia clinica dei malati di tumore maligno primitivo del fegato comprende un gruppo di sintomi inerenti alle conseguenze che sulle condizioni generali e sulle varie funzioni dell'individuo determina lo sviluppo di un tumore maligno, ed un gruppo di sintomi locali dipendenti strettamente dalla presenza e dallo sviluppo del neoplasma nel fegato. Così il decadimento notevole ed abbastanza rapido delle forze, la denutrizione progressiva, l'anemia spiccata, la febbre rappresentano quei sintomi generali che siamo soliti riscontrare in grado più o meno spiccato in tutti i casi di tumore maligno. Però se nei casi di carcinoma ciò è assolutamente costante, nei casi di tumori di origine connettivale, siano essi sarcomi o periteliomi, pure rappresentando il notevole decadimento nella nutrizione e della sanguificazione un sintomo abituale, è

possibile riscontrare eccezionalmente condizioni abbastanza buone e della nutrizione e della sanguificazione così come ha riferito in una delle sue tre osservazioni il Ferrannini. Ciò sembrerebbe da mettere in rapporto con la quasi costante rarità di metastasi negli altri organi nei casi di sarcomi o di altri tumori connettivali, mentre esse sono frequenti e molteplici nel carcinoma.

Per quanto si riferisce alla febbre è noto come in molti casi di neoplasmi si possano constatare elevazioni della temperatura anche notevolissime (40°), talora con decorso nettamente intermittente; similmente a quanto si verifica nelle infezioni generalizzate o in processi suppurativi localizzati (Ascoli). Dalle notizie che si possono incompletamente dedurre dai casi pubblicati si rileva che tanto nel carcinoma primitivo del fegato (Pepere) quanto nel sarcoma (Pepere, Nazari) la febbre può ugualmente mancare, o manifestarsi, talora modica, talora anche alquanto elevata. Onde tale sintomo non può in alcun modo essere utilizzato per la diagnosi differenziale.

Se i tumori rappresentano una malattia che può colpire qualunque età, è però certo che alcuni di essi sono più propri dell'età avanzata che di quella giovanile; così i carcinomi del fegato sono più frequenti nell'età adulta o in quella avanzata, mentre i sarcomi che un tempo erano considerati propri dell'infanzia e spesso congeniti, sono stati osservati per lo più nell'età giovanile. Però se tale criterio può avere qualche valore quando ci si trovi di fronte ad un caso di tumore primitivo del fegato in individuo ancora giovane, potendo insieme con gli altri elementi far propendere per la diagnosi di sarcoma; perde ogni importanza quando si tratti di individui in età avanzata, poichè in essi ugualmente è stato rilevato lo sviluppo di carcinoma o di sarcoma primitivi del fegato. Infatti nei 46 casi di sarcoma raccolti dal Pepere, 21 si riferiscono a bambini o a giovani al di sotto di 40 anni, e 25 ad individui tra i 40 e i 73 anni, mentre gli 8 casi di carcinoma riguardano tutti soggetti di età avanzata. Nei riguardi del sesso non si avevano osservazioni sufficienti per poter ammettere che l'uno sia più proprio di un determinato sesso dell'altro, nè si crede in ciò autorizzato a qualche conclusione Pepere, dopo avere accuratamente esaminato tutti i casi comparsi sulla letteratura e quelli di sua osservazione. Però ulteriori constatazioni permetterebbero di considerare il sarcoma come più frequente nel sesso femminile che in quello maschile (Dionisi), mentre questo non si sarebbe verificato nei riguardi del carcinoma.

Altra particolarità degna di nota è la durata. Tutti i tumori maligni, e fra questi anche quelli primitivi del fegato hanno un decorso rapido e per lo più di pochi mesi.

Lo spoglio dei casi riportati nella letteratura dimostra che sostanzialmente non esistono differenze notevoli nella durata tra carcinoma e sarcoma (5-6 mesi al massimo) e se talora sono stati riferiti come eccezionali casi di carcinoma a decorso particolarmente lungo (un caso di Pepere di 10 mesi ed un altro di 17 mesi) sono pure stati resi noti casi di sarcoma nei quali la malattia si protrasse oltre il consueto (caso di Dionisi di 11 mesi). Non può quindi il criterio della durata essere elevato a sintomo di qualche valore nella diagnosi differenziale. Ugualmente non sembra che la presenza e i caratteri del dolore all'ipocondrio destro talora ivi localizzato, talora irradiantesi poste-

riormente e alla spalla, possano venire ad appoggiare in qualche modo la diagnosi di natura. Già è noto che se lo sviluppo di un tumore del fegato può specialmente nei primi tempi decorrere senza alcun dolore; può anche verificarsi il caso di insorgenza nell'inizio di vere e proprie crisi dolorose in tutto simili a quelle che si manifestano ordinariamente nelle calcolosi. Così trascorrendo i casi pubblicati e per parecchi dei quali molto incompleta è la storia clinica, si può constatare come alle volte, e assolutamente senza alcun elemento di distinzione fra sarcoma e carcinoma, sia completamente mancato qualsiasi dolore, come talora questo sia stato lieve, di breve durata, e intermittente, come altra volta si sia presentato continuo con particolare intensità e violenza sì da richiedere uso prolungato ed in dose alta di morfina.

Dallo studio dei sintomi di indole generale che accompagnano lo sviluppo di tumori primitivi del fegato, come è facile scorgere, sulla guida delle osservazioni cliniche rese note, non si possono trarre criteri di qualche valore per la diagnosi di natura del tumore stesso.

Qualche elemento di maggiore importanza può essere rilevato dal gruppo dei sintomi obiettivi che può fornire l'esame della regione epatica. Il grado e le varietà delle alterazioni nella forma del fegato; quali possono essere apprezzati con i varii metodi di indagine dànno certamente criteri utili poichè è osservazione costante che i sarcomi determinano modificazioni notevolissime nel volume del fegato che può alle volte essere talmente ingrandito da occupare tutto l'addome e respingere in alto e di molto il diaframma, mentre i carcinomi anche quando non accompagnandosi a processi cirrotici, determinano un ingrandimento del fegato, non raggiungono mai le dimensioni riscontrate nei casi di sarcoma. Chè anzi il più delle volte appunto perchè congiunti a processi cirrotici, si accompagnano, se la malattia si protrae alquanto, a riduzione del volume del fegato. Oltre l'ingrandimento più o meno cospicuo del fegato, di grado certamente maggiore nei casi di sarcoma, sono da tenere in qualche conto anche le alterazioni nella forma dell'organo. Se alle volte si può trovare tanto nel caso di sarcomi che in quello di carcinomi la presenza di una massa unica che deforma uniformemente ed in toto per lo più il lobo destro del fegato è frequente constatare la presenza di nodi o di tumefazioni che ne rendono irregolare la superficie ed il margine. Nei casi di sarcomi queste tumefazioni raggiungono per lo più dimensioni notevoli, sono bene apprezzabili alla palpazione, dure, nel maggior numero dei casi liscie, rotondeggianti, poco dolenti, mentre nei carcinomi più spesso appaiono come noduli poco numerosi, e per lo più poco voluminosi.

Nei tumori primitivi maligni del fegato si trova a volta notata l'assenza di ascite e di ittero, a volte la presenza di uno solo, a volte di entrambi questi sintomi. E dalla constatazione che i suddetti sintomi più facilmente si presentano nei carcinomi mentre eccezionalmente sono stati riscontrati nei sarcomi, è stato dato un certo valore ad essi per la diagnosi differenziale di natura. La presenza di ascite nei carcinomi è stata messa in rapporto col fatto che in essi abbastanza speso si notano processi cirrotici a carico del fegato o tumefazioni delle ghiandole dell'ilo in tal guisa da comprimere la porta. Da cause consimili si è riconosciuto dipendere la comparsa di ittero. Ora nei sarcomi sono

molto rari e i processi cirrotici, e le tumefazioni ghiandolari dell'ilo sì che si comprende come per essi sia eccezionale la constatazione dei due suddetti sintomi. Ed infatti nella letteratura figurano come particolarmente rari i casi di sarcoma primitivo del fegato con ascite ed ittero, ed in quelli per i quali tali manifestazioni furono constatate si trattava o di associazione del tumore con una epatite interstiziale (II caso di Arnold, casi di Kahlden e di Cesaris-Demel) o di eccezionale tumefazione delle ghiandole dell'ilo comprimenti la porta ed i dotti biliari (II caso di Pepere) o di compressione esercitata da noduli neoplastici secondari del pancreas (III caso di Pepere).

Anche Dionisi nei suoi due casi non constatò nè ascite nè ittero, ed osserva come di rado ai peritelioml si associno processi cirrotici del fegato.

È facile rilevare quindi che mentre l'osservazione anatomo-patologica ed istologica ha portato a netta distinzione fra le varie specie di tumori primitivi del fegato rilevando dallo studio di essi anche criteri abbastanza sicuri nei riguardi dell'istogenesi; dal punto di vista clinico la grande variabilità di sintomi, la nessuna specificità di alcuni di essi per l'una forma piuttosto che per l'altra, rendono difficile l'affermazione di un giudizio diagnostico di natura, e solo in base ad un accurato esame di ogni anche più particolare sintomo ed alla sua critica discussione si possono trarre criteri per un giudizio di probabilità, non già di certezza. Ed è dalla osservazione clinica di tutti i casi di tumori primitivi del fegato, e dallo studio anatomico ed istologico di essi che potranno sorgere ulteriori elementi utili alla soluzione del quesito diagnostico anche nei riguardi della natura del tumore stesso.

Credo utile riportare un caso di tumore primitivo del fegato riguardante una malata accolta nella Clinica Medica di Roma il 1° marzo 1922 e deceduta il 19 settembre 1923.

***

STORIA CLINICA. — B. M., anni 30, maritata. Padre vivente e sano. Madre morta a 42 anni di meningite. La madre ebbe 14 gravidanze, 11 figli morirono di malattie che l'inferma non sa precisare. Due fratelli sono vivi e sani; pare che la madre non abbia avuto aborti. La paziente, dodicesima figlia, nacque a termine, ebbe allattamento materno, non sofferse i comuni esantemi dell'infanzia nè alcuna malattia degna di nota. Mestruò a 12 anni; le mestruazioni furono sempre regolari, per ritmo, quantità e qualità, indolori. Sposò a 15 anni uomo apparentemente sano. Ebbe 4 figli, tre a termine, con parti fisiologici; il primo figlio morì ad un mese, pare per un'angina; il quarto figlio nato 10 giorni prima del termine morì al decimo con itterizia, gli altri due sono viventi e sani. La paziente stette sempre bene fino al settembre 1921. In questa epoca, una mattina fu colta improvvisamente da violenti dolori addominali, localizzati specialmente al quadrante inferiore mediano. I dolori non accompagnati da febbre, nè da vomito, nè da tosse, ma da cefalea intensa specialmente notturna costrinsero l'ammalata a letto per qualche giorno, poi scomparvero in seguito ad applicazioni di cataplasmi caldi. L'emissione delle urine era normale: l'alvo era fortemente stitico, le feci avevano l'aspetto normale. Dopo quest'attacco doloroso, due o tre mestruazioni successive furono molto più abbondanti del solito, con emissione di grossi coaguli in parte biancastri di odore fetido. Nel novembre 1921 cessarono completamente e non si sono più presentate: però da allora notò perdite quasi continue dai genitali di scarso liquido giallastro. Poco dopo cessati i dolori, l'inferma si accorse che l'addome aumentava gradatamente di volume, specialmente nelle parti laterali

e nel novembre 1921 notò l'insorgenza di una tumefazione, grossa circa come un uovo, in corrispondenza dell'ipocondrio destro, dura, dolente spontaneamente, poco alla pressione: questa tumefazione andò aumentando gradatamente, sino ad occupare gran parte dell'addome.

Dai primi del 1922 accusa affanno, forti dolori alle spalle, specialmente alla sinistra, frequente cefalea, indebolimento generale. Da quando ebbe l'attacco doloroso è notevolmente dimagrata, di circa 13 kg. L'appetito è conservato, non ha nausea, nè vomito, non notò mai colorazione itterica della cute, non edemi. Per l'aumento della tumefazione ed il deperimento crescente, chiese ricovero in clinica ove fu accolta il 1° marzo 1922.

Esame obbiettivo (1° marzo 1922). — Altezza 1.55; peso kg. 46.800.

Conformazione scheletrica costituzionalmente normale. La nutrizione è spiccatamente scaduta; la cute si solleva in larghe pieghe dovunque; non edemi, non ittero nè altre colorazioni abnormi della cute, masse muscolari ipotrofiche flaccide. Stato di sanguificazione discreto, polso 112; respiro 28; temper. 36°.7. Lingua umida detersa; nulla a carico del faringe.

A carico del *collo* si nota una tumefazione in corrispondenza della regione sottomascellare sinistra della grandezza di una voluminosa mandorla, dura spostabile, scarsamente dolente, a superficie nettamente irregolare; la cute soprastante non presenta alcuna alterazione, nè vi è traccia di aderenza colla tumefazione descritta.

Torace si presenta svasato alle basi con spazi intercostali ampi e ben evidenti; un po' più sporgente nella parte inferiore sinistra. Nei profondi atti respiratori mentre le scapole si sollevano normalmente, le sottostanti costole non partecipano affatto al movimento respiratorio. Sulla cute delle regioni lombari è evidente un reticolo venoso superficiale con decorso del sangue dal basso in alto. I margini polmonari sono all'angolo scapolare con limitate escursioni respiratorie. Gli apici a uguale altezza a livello della prominente. Nulla di particolare all'ascoltazione. Anteriormente avvallamento particolare delle fosse sopra e sotto clavicolari. Spazi intercostali molto accentuati. Inoltre a carico della metà destra si nota una sporgenza particolare della V costola lungo la parasternale. Lungo le ascellari si nota, più evidente a destra che a sinistra, una sporgenza accentuata della parete toracica, e a destra soltanto, anche degli spazi intercostali. Soltanto la parte superiore del torace partecipa agli atti respiratori. Nulla di particolare all'ascoltazione delle fosse sopra e sotto-clavicolare.

Cuore regione precordiale normale. Su di essa si nota una pulsazione evidente al IV e V spazio sull'ascellare anteriore, in corrispondenza del IV spazio sull'emiclaveare si osserva un netto rientramento sistolico. Colla palpazione si apprezza sia la pulsazione notata all'ispezione, sia il rientramento sistolico. Colla percussione si delimita l'estremo S. del cuore sull'ascellare anteriore al IV e V spazio, indi la zona di ottusità corrispondente all'aia cardiaca presenta un decorso orizzontale da sinistra verso destra fino all'inserzione della II costola sul margine destro dello sterno; da tal punto si dirige obliquamente in basso ed all'esterno fino a confondersi con l'ottusità del fegato al margine superiore della IV costola, 1 cm. all'esterno della margino-sternale. Il polso è ritmico, uguale frequente a pressione bassa. Coll'ascoltazione su tutta l'aia d'ottusità cardiaca il 1° tono è parafonico ed accompagnato da dolce rumore di soffio; il 2° è normale.

Addome è notevolmente aumentato di volume e deformato; le regioni laterali appaiono svasate, mentre in corrispondenza dell'ipocondrio destro si nota una sporgenza regolare della grandezza di una testa di feto, che solleva nettamente le costole e gran parte dell'epigastrio. Altra simile sporgenza si nota lungo il margine costale sinistro estesa dall'ascellare anteriore fino alla linea mediana ove si congiunge all'altra prima descritta. Alla palpazione dette sporgenze appaiono dovute a masse dure, liscie, a contorni sfumati, regolari dolenti alla pressione. Sulla parete dell'addome nelle regioni inferiori e laterali, manifesto reticolo venoso. Non si apprezza presenza di liquido nella cavità peritoneale. Circonferenza massima cm. 87. Il fegato è enormemente ingrandito; in alto si delimita al margine superiore della IV costola, sull'emiclaveare, con

decorso orizzontale, in basso giunge fino alla spina iliaca ant. sup. ed il suo margine si palpa a tre dita sotto l'ombelico sulla linea mediana e sull'orizzontale trasversa passante per l'ombelico lungo il prolungamento dell'ascellare anteriore sinistra. Il margine è duro, irregolare, dolente. La superficie è irregolare per ammassi duri e voluminosi che nettamente sovrastano su di essa. Altezza massima del fegato cm. 29. La milza in alto è all'VIII costola, in basso non si palpa distintamente confondendosi col fegato che giunge ad occupare quasi tutto l'ipocondrio sinistro (vedi fig. 1).

Gangli piccoli spostabili ed indolenti inguino-crurali, ascellari a destra, scarsi latero cervicali.

Esame del sistema nervoso: negativo.

Esame ginecologico: negativo.

ESAMI SPECIALI.

Es. Urine. — Non sono mai state notate alterazioni a carico della q. e del p. spec. delle urine.

Esami sistematici praticati durante tutta la degenza non hanno fatto rilevare presenza nè di albumina nè di zucchero nè di pigmenti biliari, nè di urobilina; negativo costantemente l'esame del sedimento.

Es. Sangue: 1) (3 marzo 1922). — Gl. rossi 3,200,000; Gl. bianchi 5000; Emoglobina 60; Valore globulare 0.9.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 66 %; basofili 0; eosinofili 2; linfociti 28; monociti 4.

2) (4 gennaio 1923). — Gl. rossi 2,840,000; Gl. bianchi 5,900.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 60 %; basofili 0; eosinofili 1; linfociti 24; monociti 15.

Cutireazione con tubercolina vecchia di Koch al 20 %: ripetutamente negativa.

Reazione Wassermann su siero di sangue: negativa.

Intradermoreazione e sottocutaneoreazione con liquido cistico di montone ed umano: negativa.

Reazione di Ghedini-Weinberg: negativa.

Esame radioscopico (6 marzo 1922). — Cupola diaframmatica destra enormemente sollevata; anche la sinistra piuttosto alta. Velatura dell'apice destro. Stomaco spinto nella fossa iliaca S. di forma e funzione normale.

Decorso. — La malata è rimasta degente in Clinica circa 18 mesi e durante tale periodo non ha presentato quali sintomi capitali che un lentissimo progressivo decadimento dello stato di nutrizione, una insistente persistenza dei dolori addominali che richiedevano uso frequente di morfina, un aumento progressivo del volume del fegato che misurava circa 36-38 cm. nelle ultime settimane. Inoltre si potè notare un aumento della circonferenza addominale da

cm. 87 a 91 e la comparsa dopo circa 1 mese dal suo ingresso di liquido libero nella cavità addominale. Il liquido venne più volte estratto con puntura esplorativa e presentò i seguenti caratteri:

Liquido citrino leggermente torbido; Peso spec. 1020; Albumina 24/1000.

Reazione di Rivalta debolmente positiva sul liquido in toto e sul liquido centrifugato.

Sedimento (coloraz. May. Grunwald-Giemsa): prevalenza netta di emazie, scarsi leucociti in massima prevalenza della serie linfocitica, numerose e grosse cellule con nucleo alla periferia sì da assumere la forma di cellule ad anello con castone.

L'iniezione del suddetto liquido nel peritoneo delle cavie ha dato risultato negativo.

Fra gli altri rilievi degni di nota è interessante il fatto che non ha mai presentato febbre, mai ittero, mai edemi, che sino agli ultimi giorni poteva alzarsi dal letto e camminare, che non ha mai accusato disturbi gastrici. A volte ha presentato diarree profuse di breve durata.

Circa un anno dopo il suo ingresso in clinica la malata ha presentato la comparsa di tumefazioni ghiandolari in corrispondenza dell'angolo sinistro della mandibola e della regione latero-cervicale S. Alcune di dette ghiandole furono asportate e sottoposte ad esame istologico.

ESAME ISTOLOGICO (*di una ghiandola della regione latero-cervicale sinistra*):

L'esame della ghiandola dimostra la capsula con scarso contenuto di grasso e con ispessimento del connettivo. Sistema delle trabecole e dei setti più sviluppate dell'ordinario. Seno marginale con endotelio rigonfio e desquamato. I follicoli periferici in gran parte alterati, anche i profondi alterati, meno i cordoni midollari. L'alterazione dei follicoli consiste in necrosi più o meno estesa tanto delle porzioni centrali dei follicoli che di quelle periferiche (in alcuni casi soltanto).

La necrosi è caratterizzata dalla formazione di masse uniformi che assumono intensamente l'eosina ed i residui nucleari sotto forma di granuli di cromatina, sparsi qua e là in mezzo al tessuto necrotico. In alcuni tratti è evidente la necrosi di linfociti ed una considerevole reazione degli elementi cellulari del reticolo i quali aumentano di volume, si fondono in masse sinciziali, subiscono poi la necrosi caseosa. In altri tratti ove sono conservati i linfociti è evidente l'accrescimento degli elementi del reticolo e la loro incipiente degenerazione. In altri tratti si trovano focolai di necrosi caseosa estesi, ed eccezionali cellule giganti del tipo Langhans. Tali alterazioni sono meno manifeste nella polpa. In base a questi dati di fatto pur mancando tipici tubercoli, si conclude per una tubercolosi ghiandolare a tipo iperplastico. Gli elementi del reticolo assumono talvolta la forma di fibroblasti tanto che alcuni considerano questo come una caratteristica della menzionata forma (prof. Dionisi).

Verso la metà del settembre 1923 la malata ha presentato un improvviso aggravamento delle condizioni generali con offuscamento della coscienza, profonda astenia, ed il 19 settembre, dopo due anni di malattia, si è spenta senza sintomi finali rilevanti.

***

Una prima considerazione che si affaccia dallo studio del caso riferito è che tutta la malattia sia essenzialmente localizzata al fegato o che quest'organo rappresenti per lo meno la prima e più importante sede del male. La assenza in un periodo ancora precoce di sintomi morbosi a carico di altri organi ed apparati, mentre già così cospicue erano le alterazioni morfologiche del fegato, il continuo progredire delle alterazioni in esso constatate, certamente costituivano gli elementi più rilevanti per ammettere che nel fegato e solo in esso avesse sede e sviluppo il processo morboso. Facile era senz'altro escludere si potesse trattare di una localizzazione nel fegato di una di quelle infezioni generali che possono avere manifestazioni particolari nell'uno o nell'altro organo, mentre in altre parti o nel siero mediante le reazioni biologiche, si rilevano segni che dànno elementi di grande valore per la diagnosi di natura dell'affezione dell'organo particolarmente colpito. Così se pure esistevano nell'organismo segni certi di infezione tubercolare non era possibile ascrivere alla stessa causa le alterazioni del fegato e ciò già solo in base ai rilievi semeiologici, nè si poteva avanzare l'ipotesi di una lesione sifilitica del fegato quando così enorme era l'ingrandimento e così cospicua la deformazione dell'organo, e quando negative erano le reazioni biologiche della sifilide. Nè mi sembra potesse essere presa in discussione l'ipotesi di una linfo-granulomatosi maligna localizzata al fegato, sia ancora per l'aspetto particolare di esso, sia per le nessune modificazioni a carico del sangue e per la mancata partecipazione di altri organi (milza e ghiandole) anche in periodo avanzato della malattia.

Escluso quindi facilmente si potesse trattare di una malattia generale con localizzazione particolare epatica, la diagnosi doveva direttamente orientarsi verso una di quelle affezioni del fegato che possono avere sede primitiva ed esclusiva in esso, e determinarvi così profonde alterazioni morfologiche. Onde il giudizio diagnostico doveva vertere fra una forma parassitaria del fegato (echinococco) ed un neoplasma.

Pure potendo l'echinococco del fegato, con lo sviluppo di cisti molteplici determinare notevolissimo ingrandimento e deformazione dell'organo, non sembrava accordarsi con il quadro morboso della malata, poichè le condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione si presentavano notevolmente scadute. D'altra parte tutte le prove biologiche (deviazione del complemento intradermo e sottocutaneoreazione), ripetutamente eseguite erano state negative per una echinococcosi, e le varie punture esplorative praticate nelle diverse tumefazioni erano state costantemente senza esito.

Restava quindi l'ipotesi si potesse trattare di un neoplasma del fegato al che si collegavano due quesiti importanti e cioè:

1) se ci si trovava di fronte ad un neoplasma primitivo o secondario;

2) di quale natura detto neoplasma era.

L'esame della funzione gastrica ed intestinale, la mancanza di sintomi a carico di detti apparati sia nelle risultanti anamnestiche, sia nella continua osservazione durante la degenza e la negatività delle indagini sugli altri ap-

parati od organi, facevano propendere per la diagnosi di neoplasma primitivo del fegato. Più difficile appariva il poter assodare coi vari mezzi di indagine clinica, la probabile natura del neoplasma stesso. Già le punture esplorative compiute nella massa del tumore rendevano improbabile si potesse trattare di formazioni cistiche particolari (cistomi, cisto-adenomi, cavernomi) e d'altra parte il particolare aumento di volume del fegato e la sua deformazione facevano pensare più ad un tumore maligno che ad un neoplasma di natura benigna. Restavano quindi in discussione il carcinoma ed i tumori maligni di origine connettivale (sarcomi, angio-sarcomi, endoteliomi, periteliomi).

Tenendo in considerazione specialmente quanto è stato pubblicato con relazione particolareggiata di casi clinici sui tumori, si poteva ammettere che nel caso riferito, non si trattasse di carcinoma (che per il rilievo palpatorio avrebbe dovuto essere del tipo del cancro nodulare) perchè il tumore aveva determinato un ingrandimento notevolissimo del fegato con deformazione di esso, perchè non si notavano segni di metastasi in altri organi, perchè mancava ittero e l'ascite era di grado molto lieve; inoltre i caratteri del liquido estratto dall'addome non erano quelli di un semplice transudato, ma piuttosto si avvicinavano a quelli dell'essudato tantochè si poteva anche sospettare che il liquido fosse dovuto ad una diffusione peritoneale del tumore, e non a conseguenza di processi cirrotici del fegato o a compressione della vena porta o dei suoi rami. Di più l'età del soggetto ed il sesso senza costituire elementi di grande valore potevano insieme con tutti gli altri segni sopra rilevati condurre a ritenere come meno probabile l'esistenza di un carcinoma ed a propendere per la diagnosi di tumore connettivale in genere, a decorso particolare lento. La mancanza di metastasi ghiandolare che potessero permettere una biopsia impediva di poter fare in vita una diagnosi più particolareggiata di natura.

ESAME ANATOMO PATOLOGICO (Prof. Dionisi). 21 settembre 1923.

All'esame esterno si nota: addome enormemente aumentato di volume e svasato specie verso D. le anse intestinali appaiono attraverso le pareti addominali. La misura presa lungo la trasversa addominale è di cm. 86; 4 dita sotto l'arcata 94 cm.; imprimendo con le dita dei movimenti alla parete laterale sinistra dell'addome si ha l'impressione come se del liquido sia contenuto tra le anse intestinali e nell'epigastrio. A destra si palpa un grosso tumore bernoccoluto che raggiunge la linea ombellicale ed è poco spostabile in alto. La circonferenza toracica in corrispondenza del capezzolo raggiunge 79 cm. Nutrizione molto scaduta. Pannicoo adiposo scomparso nelle braccia e nelle pareti toraciche. Le ghiandole linfatiche del collo si presentano tumefatte. Ghiandole inguinali lievemente ingrossate a D ed a S. Notevolmente ingrossate le sottomascellari di S. Cicatrici in corrispondenza dell'angolo della mandibola.

All'apertura dell'addome notasi notevole quantità di liquido sieroso torbido. Altezza del diaframma a D. secondo spazio intercostale; a S. terzo spazio. Peritoneo diaframmatico disseminato di noduli di varie dimensioni, da una nocciola a grosse masse rilevate di circa 1/2 cm. Addome occupato in grandissima parte dal fegato, cosicchè libere nel cavo addominale si trovano solo poche anse del tenue ed il colon trasverso. Lo stomaco raggiunge, dopo svuotato il liquido, con la sua estremità inferiore il contorno del piccolo bacino. Il grande omento si presenta disseminato di noduli di varia grandezza, rotondeggianti; alcuni raggiungono la grandezza di un grano di miglio, di un grano di canape, di un cece. si trovano specialmente sul margine inferiore dell'omento, il quale è libero in

quasi tutta la sua superficie e solo a sinistra presenta aderenze per circa 5 cm. al peritoneo parietale. La milza non deborda dall'arcata costale, è leggermente aumentata di volume, presenta ispessimenti nodulari che sembrano limitati alla capsula. Il peritoneo parietale, a D., immediatamente al disotto dell'arcata costale presenta ammassi di noduli della grandezza di un cece di aspetto grigio biancastro, di consistenza dura, alcuni peduncolati, altri sessili.

Sulla superficie del fegato si vedono grosse masse di tumori, e noduli di grossezza varia intimamente connessi con la capsula del fegato e delimitati da solchi. Le grosse masse occupano prevalentemente il lobo destro ed in parte anche il sinistro ove si presentano rotondeggianti del diametro di 1-1 ½ cm.; la capsula del fegato è ben riconoscibile e presenta iniezione dei fini vasi. In alcune invece la superficie ha un aspetto bianco e fini vasi si notano solo alla periferia. Anche sulla faccia inferiore del fegato si notano dei noduli.

Cuore: punta alla terza costola sull'emiclaveare. Rigidità cadaverica del ventricolo sinistro: miocardite del ventricolo destro, aspetto di foglia morta. Nella tricuspide vanno tre dita: nelle mitrali entra comodamente un dito. Non alterazioni dell'orificio delle coronarie. Parete del ventricolo destro meno di 1 cm., del sinistro 1 cm.; peso del cuore 150 grammi.

Polmone destro ricacciato indietro, non aderisce; il sinistro aderisce col lobo inferiore alla parete toracica e al diaframma. Non liquido pleurico. Noduli di tumore nel lobo inferiore del polmone sinistro, risultati dalla confluenza di parecchi noduli. Hanno colorito grigio midollare, sono sottopleurimi; per circa 1 cm. si approfondano nel parenchima polmonare. Altre grosse masse si rinvengono nel lobo inferiore destro verso l'ilo. Non si notano noduli nè nella pleura diaframmatica nè nel pericardio. Numerosi noduli si rinvengono nel mesentere e negli spazi vescico-uterini ed utero-rettale. Noduli sulle capsule adipose del rene. Non sono invase le ghiandole retroperitoneali. La milza presenta incisure fetali. *Esofago, stomaco, intestino* nessuna alterazione.

Fegato: cm. 35 nella medietà del lobo D., 28 nel lobo sinistro; in sezione trasversa 33 cm., spessore massimo del lobo D. 18 cm., peso totale Kg. 8.400.

Lobo destro infiltrato da una grossa massa di tumore che l'occupa tutto: dura, grigio biancastra, ricca di vasi. In alcuni tratti nettamente conservati i vasi portali ed i vasi biliari. I vasi sopra epatici sono del tutto chiusi dalla neoformazione.

Sulla superficie superiore del fegato si trovano grossi noduli della grandezza di una mela e di un arancio, altri in corrispondenza del lobo quadrato e del lobo di Spigelie. Oltre questi noduli della superficie inferiore si notano piccoli nodicini non sollevati che si presentano come formazioni connesse con la capsula del fegato.

Reni ureteri e vescica: negativo.

Utero ed annessi: negativo.

Pancreas: atrofico senza alterazioni.

Esame isto-patologico (Prof. Dionisi).

L'esame del tumore dimostra una struttura molto complessa. Nel fegato è appena riconoscibile la struttura dei lobuli in prossimità della formazione blastomatosa. Le cellule epatiche sono compresse ed atrofizzate dallo sviluppo della neoformazione che si continua direttamente col parenchima epatico senza una capsula delimitante. Il tumore è in maggior parte costituito da cordoni pieni di cellule rotonde disposte in una trama connettivale ricca di fibre e povera di cellule. I cordoni presentano frequentemente una degenerazione centrale degli elementi in modo da assumere l'aspetto di cilindromi. Spesso si alternano cordoni pieni di cavità cistiche di varia grandezza che hanno l'aspetto di grosse cavità linfatiche tanto che in alcuni tratti si ha l'impressione di avere a che fare con vere linfangectasie; tali formazioni linfangectasiche si trovano specialmente accentuate verso la periferia del tumore. Scarsissimi sono i vasi sanguigni che decorrono nello stroma. Gli elementi dei cordoni del tumore hanno un grosso nucleo, scarsissimo protoplasma e tutte le apparenze degli elementi che costitui scono il sarcoma a cellule rotonde: però lo stroma connettivale è abbondantis-

simo e foggiato in maniera da costituire spesso alveoli molto evidenti. Nelle cavità che hanno l'aspetto di linfangectasie talvolta si nota un tipico endotelio di rivestimento.

In conclusione le caratteristiche del tumore sono le seguenti:

1) Cordoni pieni di cellule rotonde in uno stroma connettivale denso.

2) Cordoni con degenerazione centrale del tipo cilindromatoso.

3) Formazioni linfangectasiche alcune volte cistiche.

Questo insieme di dati di fatto ricorda il linfangioma in alcuni tratti ed il cilindroma in altri.

La qualità degli elementi con scarso protoplasma potrebbe parlare in favore del concetto di sarcoma, però la maniera di aggregazione, il notevole stroma connettivale, la frequente degenerazione cilindromatosa ed in alcuni tratti l'aspetto endoteliale degli elementi, molto evidente specialmente nelle sezioni sottili, fanno concludere per un LINFOANGIOENDOTELIOMA.

***

Il nodulo metastatico del polmone è costituito da gruppi di cellule tipicamente endoteliali, disposte in un stroma connettivale di fini fibrille, talvolta riunite insieme in maniera da costituire delle formazioni tubolari o da costituire cordoni pieni. Anche nel polmone si trovano masse cilindromatose molto evidenti nell'interno degli alveoli.

CONSIDERAZIONI.

Se nel caso riferito i vari elementi desunti dalla osservazione clinica avevano portato al concetto diagnostico di tumore primitivo del fegato a lento decorso, l'esame anatomico ed istologico provavano in evidenza le caratteristiche del tumore stesso facendolo ascrivere alla categoria dei tumori connettivali e classificarlo quale un linfoangioendotelioma.

Certamente eccezionale rimane il decorso poichè a mia conoscenza, esso è l'unico caso nel quale la malattia si sia protratta per due anni. Circa la sintomatologia particolare presentata dall'inferma, esso conferma le osservazioni precedenti relative ai tumori connettivali primitivi del fegato e cioè come questi determinino un notevolissimo ingrandimento del fegato, presentino scarse e rare metastasi negli altri organi, non si accompagnino ad ittero e ad ascite vera e propria. Nel nostro caso infatti il liquido peritoneale era dovuto non già a fatti di stasi, ma a vera peritonite neoplastica. Inoltre è di qualche interesse il rilevare come, nonostante l'invasione molteplice del fegato da parte del tumore non si sia mai avuto occasione di riscontrare segni clinici di alterazione o di insufficienza della funzione epatica.

Roma, aprile 1924.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI. V. Boll. Acc. Medica Roma, febbraio 1924.
BEATTIE. Journ. of pathol. and bacteriol., Bd. 17, 1912.
CASTLE. Surg. gynecol. and obstetr., Bd. 18, n. 4, p. 477, 483, 1914.
CESARIS-DEMEL. Archivio per le scienze mediche, vol. XXIV, n. 14, pag. 273, 296.
CIRIO. Pathology, n. 321, 1922.
DIONISI A. Policlinico, Sezione medica, 1900, vol. VII, f. 12, pag. 553-570.
DAVIDSOHN. Wirchows Arch. fur pathol. Anat. ü. Pathol., 209, p. 273-279, 1912.
FERRANNINI. Riforma medica, 1916, n. 44.

FOOTE. Journ. Americ. med. Assoc., 1919, n. 14.
NAZARI. Il Policlinico, 1905.
MORROW MC. KIERTEY. Brit. med. Journ., n. 3064, settembre 1919.
PECK. Surg. Ginecol. and obstetr., n. 3, settembre 1921.
PEPERE. I tumori maligni primari del fegato, Napoli, 1902.
RIBADEAU-DUMAS. Société méd. des Hôpitaux, luglio 1920.
SCHWARTZ. Gaz. méd. de Paris, 1901, n. 9.
STEINHAUS. Wirchows Jahresberict, 1900.
PEPERE. Policlinico, 1900, n. 2.
TERPLAN. Zentralblatt d. Pathol. und Patholog. anat., Bd. 31, n. 17, 1921.
WINTERNITZ MC. Bull. of the Johns Hopkins Hosp., 23, 1912, p. 165-170.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI.
Direttore: Prof. F. VANZETTI

Contributo anatomo-patologico alla patogenesi delle epato-splenomegalie malariche

(con particolare riguardo al contegno delle " Gitterfasern ") (1).

Dott. A. BUSINCO, aiuto e lib. doc. — Dott. P. FOLTZ, assistente.

Il problema patogenetico delle epato-splenomegalie da malaria ha formato oggetto di una ricchissima messe di indagini condotte con metodo in Italia ad opera sopratutto degli studiosi della Scuola di Roma. Essi furono i primi a fissare i dati di fatto fondamentali nei quali evolvono le modificazioni che la malaria imprime, dopo ripetuti accessi febbrili, nella milza e nel fegato dell'uomo. Le precise ed importanti pubblicazioni sull'argomento di Marchiafava, Guarnieri, Bignami e Dionisi, restano ancor oggi, dopo un trentennio, come classiche memorie di consultazione e d'orientamento.

Soltanto, a noi è sembrato che nella valutazione degli elementi che partecipano alla evoluzione dei così detti tumori cronici di milza e di fegato da malaria non sia stato messo in rilievo qualche fattore, che forse solo oggi può risultare, per l'applicazione di più moderni ed appropriati metodi di ricerca istologica. Questo dubbio è sorto in noi ed è andato sempre più avvalorandosi dalla constatazione quasi costante di alcuni dati di osservazione macroscopica, che non trovavano riscontro negli esami microscopici con le abituali norme di tecnica istologica, sia per il parenchima, che per lo stroma.

Ciò sopratutto nei riguardi del fegato, in cui, oltre agli elementi dagli studiosi romani indicati responsabili della costituzione delle epato-megalie, veniva il sospetto, che se ne dovesse nascondere qualche altro essenziale. Intendiamo riferirci sopratutto a quella particolare consistenza che il fegato presenta nei

(1) Il presente lavoro fu eseguito in parti uguali dai due AA. Il dott. BUSINCO ha eseguito le ricerche bibliografiche: il dott. FOLTZ ha compiuto tutte le preparazioni tecniche e microscopiche. Insieme vennero studiati i reperti e redatto il lavoro.
F. VANZETTI.

malarici cronici, così caratteristica e tanto nota a chi è abituato a veder sfilare al tavolo anatomico soggetti con note di infezione palustre cronica, e che non sfugge al clinico, e a quella finissima divisione monolobulare, prima rilevata dal Marchiafava che rende la superficie di sezione dell'organo finemente granulosa.

Consistenza che non può spiegarsi invocando solo alterazioni vasali e parenchimali ma che dovrebbe verosimilmente essere data da un sensibile risentimento dello stroma. Questo, invece, con i metodi di colorazione pel connettivo precedentemente utilizzati (Van Gieson, Hansen, Mallory) appariva non sufficientemente alterato da giustificare tale particolare consistenza, talvolta quasi lignea del fegato ed anche della milza. Noi abbiamo pensato allora alla possibilità di una notevole e grave compromissione del tessuto reticolare dell'organo, la quale doveva partecipare come fattore non trascurabile alla estrinsecazione delle alterazioni palustri sia ipertrofiche, che atrofiche.
notevole e grave compromissione del tessuto reticolare dell'organo, la quale doveva partecipare come fattore non trascurabile alla estrinsecazione delle alterazioni palustri sia ipertrofiche, che atrofiche.

E poichè non risultava a noi che altri avessero finora portato il loro esame sul comportamento delle fibre a graticcio nelle epatosplenomegalie malariche, abbiamo creduto meritevole di studio l'applicazione del processo di impregnazione argentica del Bielschowski a tali organi, colpiti dalla infezione palustre nei suoi vari stadi.

I risultati delle nostre ricerche che per primi abbiamo intrapreso per consiglio del nostro Maestro prof. F. Vanzetti, che ci è stato largo di preziosi consigli e di valido aiuto, ci sembrano non privi di interesse e tali da poter spiegarci alcuni aspetti, che fino ad oggi sono rimasti aperti nella patogenesi delle spleno-epatomegalie malariche.

Il tessuto reticolare del fegato e della milza reagisce in modo abbastanza sensibile ed anche caratteristico, se non specifico allo stimolo palustre. E tale risentimento costituisce uno dei principali fattori, finora rimasti ignorati, dell'aumento di consistenza e di volume degli organi suddetti, nella malaria.

Materiale di ricerca.

Le ricerche sono state condotte su 45 casi di soggetti malarici di età, sesso, data di infezione varî. Dal lato della durata dell'infezione malarica e dalle impronte e dalle successioni morbose essi potevano raggrupparsi in casi di malaria recente 5; di malaria cronica 40.

Al primo gruppo appartengono soggetti che contrassero l'infezione palustre qualche mese prima della morte ed ebbero accessi febbrili 15 giorni (autopsia N. 1675), due mesi (aut. N. 1623), tre mesi (aut. N. 1654) prima della malattia finale; questa in due soggetti era rappresentata da una perniciosa comatosa.

Al secondo gruppo, invece, appartengono soggetti nei quali si aveva avuta quella ripetuta successione di accessi mlarici, che di tempo in tempo attaccano gli indigeni, che, per ragioni di vita, sono legati ai lavori campestri in

N. d'ordine	N. d'autopsia	Nome - Sesso - Età Luogo di nascita	Sviluppo somatico Malattia terminale	Principali rilievi macroscopici e ponderali del fegato	 della milza	Osservazioni
				grammi	grammi	
1	1018	P. V., f., di 20 anni, da Assemini.	Profonda denutrizione. Grave anemia palustre. Morta in puerperio.	2654	1600	Contrasse la malaria da bambina ed ebbe sempre, tutti gli anni, recidive ripetute.
2	1026	M. C., f., di 21 anni, da Teulada.	Cachessia palustre. Bronco-polmonite bilaterale.	1700	1500	Era stata alcuni giorni prima della morte, splenectomizzata.
3	1030	D. D., m., di 63 anni, da Mandas.	Notevolmente denutrito. Bronchite cronica. Edema polmonare. Bronco-polmonite.	1900	600	
4	1031	B. R., m. di 57 anni.	Uomo in discreto stato di nutrizione. Polmonite lobare.	2200	960	
5	1034	P. L., m., di 46 anni, da Cagliari.	Uomo di gracile costituzione. Bronco-polmonite.	1750	850	
6	1073	B. P., m., di 29 anni, da Assemini.	Profonda denutrizione. Grave anemia palustre. Polmonite lobare.	1850	1200	
7	1125	D. G., m., di 41 anni, da Villasor.	Discreto stato di nutrizione.	1730	630	
8	1137	P. F., m., di 50 anni, da Cagliari.	Costituzione robusta. Polmonite franca.	2080	1120	
9	1158	M. G., m., di 25 anni, da Cagliari.	Marasma. Appendicite, peritonite da perforazione.	2240	1300	
10	1197	B. A., m., di 68 anni, da Pistoia.	Costituzione discreta. Ittero da calcolo moriforme globoso nel coledoco.	1950	700	
11	1133	P. A., f., di 28 anni.	Costituzione gracile. Ascesso pelvico.	1900	820	
12	1208	P. A., f., di 66 anni.	Cachessia palustre. Bronco-polmonite.	2060	1800	
13	1287	S. G., m., di 47 anni, da Cagliari.	Marcato stato di denutrizione. Polmonite lobare.	1800	770	
14	1295	F. S., f., di 31 anni, da Assemini.	Stato di nutrizione discreto.	1820	560	
15	1297	C. E., m., di 67 anni, da Cagliari.	Marasma. Bronco-polmonite.	2200	960	
16	1309	F. R., m., di 43 anni, da Assemini.	Costituzione robusta. Anemia acuta post-emorragica.	2750	2200	Morto dopo tre ore dalla splenectomia per emoperitoneo.
17	1315	M. M., f., di 42 anni, da Nurri.	Anemia palustre. Polmonite lobare.	1890	1600	Quattro giorni prima era stata splenectomizzata.
18	1318	B. A., m., di 66 anni, da Serrenti.	Marasma. Bronco-polmonite.	1760	1300	
19	1343	S. N., m., di 49 anni, da Cagliari.	Gracile costituzione. Aneurisma arco aortico. Splenizzazione polmone sinistro.	1690	690	
20	1429	P. M., f., di 18 anni, da Cagliari.	Anemia palustre. Polmonite lobare.	1760	870	
21	1432	S. V., f., di 14 anni, da Ussana.	Buono stato di nutrizione. Bronco-polmonite.	1450	380	
22	1476	B. C., m., di 47 anni, da Senis.	Costituzione robusta. Polmonite franca.	2600	800	
23	1484	M. S., m., di 25 anni, da Gergei.	Costituzione robusta. Bronco-polmonite influenzale.	2100	720	
24	1485	O. N., f., di 24 anni, da Santavi.	Costituzione gracile. Endometrite necrotico-purulenta. Setticemia.	1840	790	

N. d'ordine	N. d'autopsia	Nome - Sesso - Età / Luogo di nascita	Sviluppo somatico / Malattia terminale	Principali rilievi macroscopici e ponderali		Osservazioni
				del fegato	della milza	
				grammi	grammi	
25	1514	M. A., m., di 45 anni, da Cagliari.	Discreto stato di nutrizione. Polmonite lobare.	2500	1800	
26	1547	B. F., m., di 31 anni, da Napoli.	Costituzione robusta. Perniciosa comatosa.	1820	400	Venuto qualche anno prima della morte in Sardegna per ragioni di lavoro è stato colto da febbri malariche che recidivarono anche qualche mese prima dell'ultimo accesso letale.
27	1571	M. B., m., di 58 anni, da Siddi.	Marasma. Embolia gassosa. Edema della glottide.	1900	18 0	Operato di metastasi cancerigne alle ghiandole sottomascellari: morì dopo 2 h. dopo l'intervento.
28	1578	M. A., m., di 47 anni, da Paulilatino.	Sensibile denutrizione . .	1650	850	
29	1579	U. A., m., di 42 anni, da Neoneli.	Costituzione gracile. Setticemia.	1600	350	
30	1622	A. N., m., di 60 anni, da Isili.	Cachessia palustre. Ernia strozzata: peritonite.	1960	480	
31	1623	P. L., m., di 23 anni, da Gonnesa.	Discreto stato di nutrizione. Morto per ferita toracica d'arma da fuoco.	1950	600	Contrasse l'infezione malarica 2 anni prima della malattia finale ed ebbe accessi acuti due mesi prima della morte.
32	1637	L. G., m., di 17 anni, da Elmas.	Discreto stato di nutrizione. Incarceramento erniario. Peritonite.	1540	330	
33	1640	B. G., m., di 57 anni, da Pescia.	Costituzione robusta. Perniciosa comatosa.	1900	550	Soffrì per 3 anni, nel periodo estivo-autunnale, di febbri di natura malarica. Dal 1° gennaio 1922, venne colto da febbre continua. Ricoverato in Ospedale l'11 gennaio, nonostante generose iniezioni di chinino vi morì il 14.
34	1645	P. M., f., di 52 anni, da Sanluri.	Cachessia palustre. Polmonite lobare.	2850	1070	
35	1654	S. N., f., di 25 anni.	Anemia grave, da malaria. Morta in stato di male.	1540	470	Ha avuto accessi malarici tre mesi prima della morte.
36	1657	R. C., f., di 38 anni, da Guspini.	Discreto stato di nutrizione. Bronco-polmonite.	1900	390	
37	1665	A. M., f., di 77 anni, da Sestre.	Marasma. Polmonite franca.	2050	590	
38	1674	T. G., m., di 67 anni, da Sestre.	Marasma. Neoplasma della zona rolandica sinistra.	1750	470	
39	1675	D. L., m., di 7 anni.	Discreto stato di nutrizione. Noma.	670	105	Ha sofferto molte volte di accessi malarici, che, di recente (15 g.) prima della malattia, recidivarono.
40	1682	S. G., m., di 29 anni.	Profonda denutrizione. Polmonite «ab ingestis».	1900	750	
41	1697	C. F., m., di 70 anni.	Marasma. Bronco-polmonite.	1870	630	
42	1701	F. G, m., di 40 anni, da Gadoni.	Cachessia palustre. Polmonite lobare.	1920	500	
43	1702	A. S., f., di 20 anni, da Gonnostramatza.	Discreto stato di nutrizione. Polmonite lobare.	1600	400	
44	1728	M. C., f., di 30 anni, da Villaputzu.	Cachessia palustre. Morta in collasso.	2450	1500	Splenectomizzata. Morta in collasso, dopo 24-30 h.
45	1430	T. G., m., di 36 anni.	Cachessia palustre. Morto in collasso.	3000	3500	Splenectomizzato. Morto dopo tre ore dall'intervento.

zone estesamente, intensamente malariche, e che presentavano tutti le note che dall'anemia vanno alla cachessia palustre. In questo gruppo sono particolarmente interessanti cinque soggetti splenectomizzati, in cui la morte era intervenuta poche ore dopo l'intervento chirurgico per edema iperacuto della glottide o per anemia acuta post-emorragica o per collasso. Abbiamo pure esaminato alcune milze notevolmente megaliche, che erano state asportate chirurgicamente, seguendone poi la guarigione. In questi casi sopratutto si era
rurgicamente. In questi casi sopratutto si era sicuri che non erano intervenuti altri fattori capaci di influenzare lo stroma ed il tessuto reticolare. Del resto, abbiamo sempre sottoposto agli esami istologici organi di soggetti, in cui la
abbiamo sempre sottoposto agli esami istologici organi di soggetti, in cui la
causa della morte era rappresentata da un processo a decorso acuto (polmonite, bronco-polmonite, peritonite, ecc.), la cui influenza sul tessuto reticolare era da ritenersi o assente o minima. Si sono quindi rigorosamente scartati da questo materiale, che abbiamo, perciò, considerato come di malaria pura, tutti gli altri casi in cui le impronte anatomo-patologiche della malaria si associavano con note di processi cronici di altra natura, già ritenuti responsabili di provocare un risentimento dello stroma degli organi considerati. Di questi, che comprendono 36 casi, ci occuperemo in altro lavoro.

Dalle tabelle annesse si desumono i caratteri macroscopici e ponderali, dei quali, come pure dei principali elementi di osservazione microscopica con le colorazioni comuni, terremo conto nella discussione dei risultati e nelle conclusioni.

***

Il materiale, raccolto alla sezione cadaverica, veniva fissato in liquidi contenenti sublimato, in alcool, formalina (Schering) al 10 %, e qualche volta in liquido di Flemming. Diciamo subito che, per il tessuto reticolare, la formalina si è dimostrata un ottimo fissatore, come risulta da precedenti osservazioni.

Per la colorazione dello stroma, ci siamo serviti del v. Gieson e del Mallory-Löwenstein. Questo, sotto il punto di vista dei nostri studi, ci ha dato risultati superiori al primo ed alle sue modificazioni piu note: esso dimostra anche una parte del tessuto reticolare. Per lo studio di questo tessuto abbiamo applicato il metodo all'impregnazione argentica di Bielschowsky con le modificazioni proposte dal Levi e dal Beccari.

Noi abbiamo ottenuto però delle magnifiche immagini col metodo originario del Bielschowsky-Maresch. Questo metodo offre dei risultati costanti, e rimarca gli aspetti più fini della tela precollagena, sopratutto quando si ottiene una buona fissazione e quando si usino certe precauzioni nella preparazione della soluzione argento-ammoniacale. A tal'uopo crediamo opportuno aggiungere che, nell'allestimento di tale soluzione, uno dei momenti più delicati è costituito dall'aggiunta dell'ammoniaca, il cui eccesso non favorisce l'impregnazione. Per evitare tale eccesso, dopo avere con alcune goccie di ammoniaca disciolto in gran parte il precipitato d'argento, ci serviamo di una soluzione allungata

della stessa (3-4 goccie di ammoniaca in 10 cmc. di H_2O distillata). Si riusciva così facilmente a trasformare il precipitato in quella sospensione di minutissimi granuli, propria del liquido utile per l'uso.

RISULTATI DEGLI ESAMI ISTOLOGICI.

Nel passare alla esposizione dei dati istologici dobbiamo subito avvertire che riesce difficile in una descrizione, che ha lo scopo di rilevare le modificazioni del tessuto reticolare, tradurre analiticamente tutto quanto scaturisce dalla visione di ciascun caso. Ci atterremo, perciò, a una descrizione complessiva, intesa a riunire gli aspetti e le modificazioni più salienti e caratteristiche.

Rileveremo, così, per ciascun organo i dati che si riscontrano con costanza, indicandone l'intensità, senza rilevare però le particolarità d'ogni singolo caso. Ciò facciamo anche perchè è nota la grande importanza che giuocano nella struttura del tessuto reticolare e il contegno, diremo così, anatomo-fisiologico, e le individuali reazioni alla causa morbigena cronica.

1) *Il fegato* aumentato di volume, di peso, di consistenza (tranne nei colpiti da malaria acuta perniciosa, in cui il parenchima era piuttosto fratturabile) ripeteva alle colorazioni comuni, in genere, i caratteri microscopici ben rilevati dal Guarnieri, da Marchiafava e Bignami. Tali caratteri possono riassumersi nei seguenti punti:

a) struttura acinosa per lo più bene evidente con aumento di volume degli acini. Per meglio valutare tale aumento noi abbiamo voluto applicare i dati micrometrici ed abbimo avuto questi valori: nel fegato normale, acini da 0.57 a 1.5 mm.; nella mlaria recente, acini oscillanti da 0.6 a 1.5 mm. con valori intermedi più numerosi fra 0.7 e 0.8; nella malaria cronica da 0.67 a 2.60 con valori intermedi fra 0.85 e 1.80;

b) le cellule epatiche presentavano alterazioni diverse: dalla degenerazione grassa e necrosi nelle forme di perniciosa, e da una maggiore o minore pigmentazione ocracea, a fenomeni di atrofia semplice e pigmentaria, più spiccati e più abbondanti nelle forme croniche;

c) i capillari intracinosi presentavano una marcata ectasia, che spesso riproduceva quell'aspetto lacunare segnalato come stato angiomatoso dagli osservatori romani.

Vogliamo aggiungere che le ectasie possono essere influenzate da una stasi di origine centrale, quando l'individuo viene a morte con fenomeni di scompenso cardiaco.

Il tessuto connettivo, messo in evidenza con la colorazione del v. Gieson, subiva un crescendo, nella quantità rivelata, dalle forme recenti alle croniche. Tale aumento, però, è abbastanza modesto e localizzato particolarmente agli spazi porto-biliari. Col Mallory-Löwenstein, si mette meglio in evidenza una vera rete intracinosa. Tale rete appare formata da elementi radiali decorrenti negli spazi intertrabecolari, dai quali partono filamenti e fibrille serpiginose o

rettilinee, che avvolgono da una parte i capillari sanguigni intralobulari e dall'altra le contigue trabecole epatiche. Tale rete visibile nel suo complesso anche con piccoli ingrandimenti (Oc. 2, Obb. 3 K.), con sistemi ottici più forti (Oc. 4, Obb. 5-8, imm. omog. 1/12) dimostra un più dettagliato sviluppo di filamenti, che sembrano sempre più numerosi e più aggrovigliati nelle varie sezioni della tela acinosa, a mano a mano che dai casi di malaria recente si passa all'esame dei fegati malarici cronici, per risaltare sempre meglio, sia per numero come per spessore di componenti, nei fegati più voluminosi (fig. n. 1, A. n. 1728, fegato gr. 2450).

Il sistema di fibre a graticcio dimostra note di evidente risentimento. Esso però male si presta ad essere inquadrato in un unico tipo, poichè giuocano, come già si è rilevato, una grande importanza nell'orientamento del disegno reticolare le reazioni individuali alla causa morbigena cronica.

Da ciò la necessità di attenersi ad una descrizione complessiva, intesa a riunire gli aspetti e le modificazioni più salienti e caratteristiche, lasciando la parte dimostrativa alle figure (1).

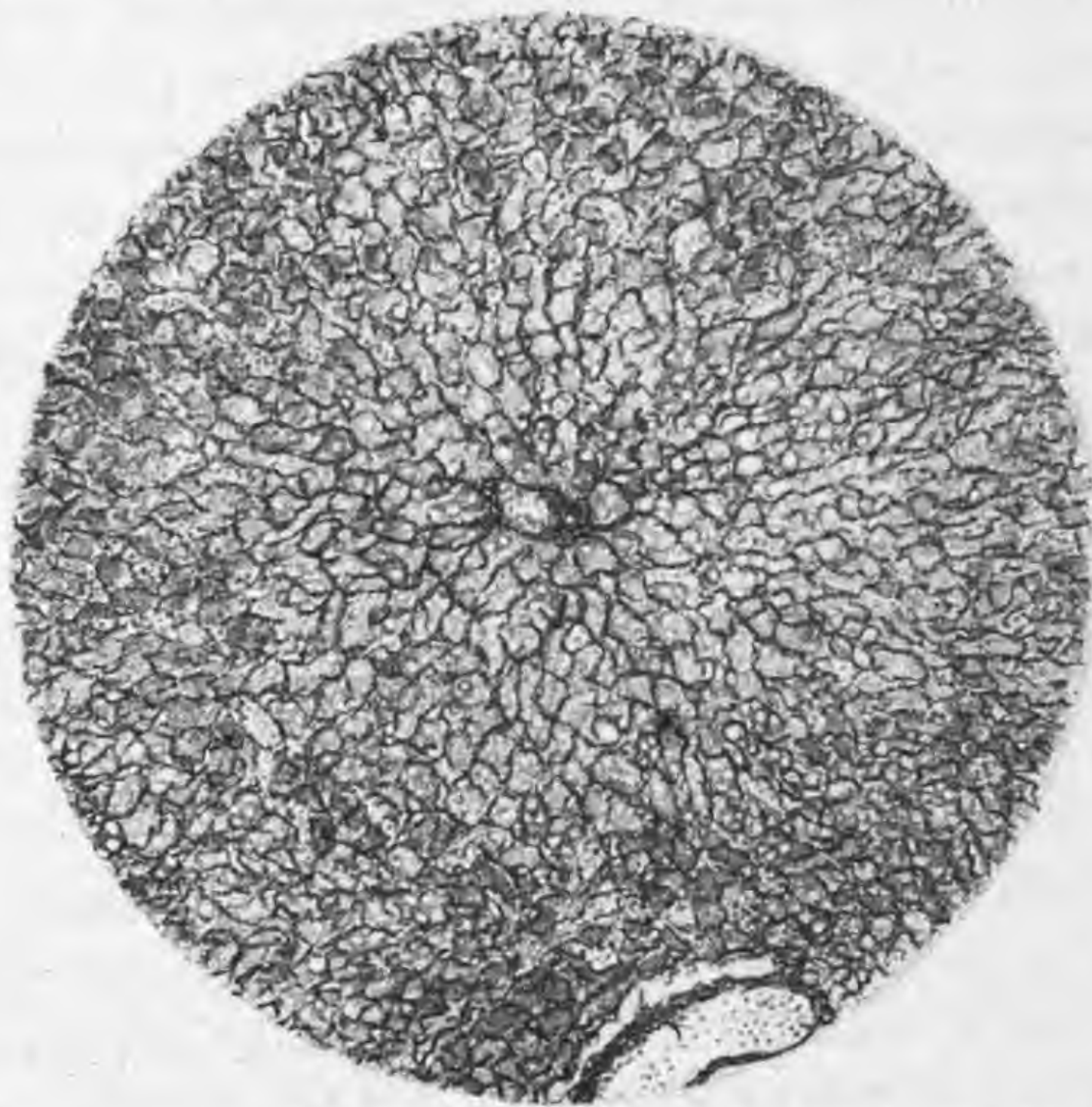



FIG. 1. — Autopsia N. 1728. Donna di 30 anni, morta in collasso dopo splenectomia. Fegato (gr. 2450). Notevole ipertrofia e sviluppo del tessuto collageno. Color. Litiocarminio Mallory-Löwenstein. Oc. 4. Obb. 3 K.

Prendendo come punto di partenza il fegato normale, quale è stato descritto e raffigurato da diversi studiosi (Rabinowsky ed altri) e da noi stessi allestito, e come punto di repere l'acino epatico, si è riscontrato il rapido ed attivo risentimento, a livello dell'acino epatico, del tessuto delle fibre a gra-

(1) Al Congresso della X Riunione della Soc. Italiana di Patologia in Padova (ottobre 1922) BUSINCO fece una ricca dimostrazione microscopica delle alterazioni divise in 4 raggruppamenti: *a*) casi di malaria acuta; *b*) casi di malaria cronica recente; *c*) casi di malaria cronica pura; *d*) casi di malaria cronica complicata.

ticcio nell'espressione di un precoce aumento numerico delle fibrille (iperplasia) e nella comparsa di fibre più grosse da ispessimento della fibrilla elementare o dalla fusione di più di queste (ipertrofia).

La cosidetta tela di ragno lobulare, di color nero seppia risulta al centro dell'acino, di un anello formato da uno o più filamenti lievi, minimamente ondulati e fra di loro intrecciati (vena centro-acinosa), donde in senso centrifugo si spiccano *fibre radiali*, in numero di due per ogni spazio capillare, a cordoncino unico e costituito da 2 o al massimo 3 filamenti più esili, che seguono le ondulazioni e le sinuosità delle trabecole acinose cui, in certi tratti, si accollano, distanziandosi in altri, sì da formare una stretta fessura, e che, raggiunta la periferia dell'acino si continuano con le analoghe fibre omologhe provenienti dagli altri acini contigui o con il complesso reticolare che costituisce la tela di ragno interlobulare o degli spazi porto-biliari. Dall'una all'altra fibra radiale si distendono numerose fibrille di vario spessore, non superanti, però, il calibro delle prime, *avvolgenti* il capillare sanguigno, a maglie irregolari, che costituiscono la membrana *fenestrata del sistema avvolgente pericapillare*.

Concorre a completare la *tela lobulare* il viluppo retiforme che si svolge e si distende da una fibra radiale all'altra omologa del contiguo sistema pericapillare, in modo che le cellule epatiche restano circondate e comprese in un intreccio di filamenti rettilinei, tortuosi, serpiginosi a direzione varia, costituenti il *sistema pericellulare o trabecolare*. Il sommarsi di questi sistemi acinosi di fibre reticolari rappresenta (secondo la maggioranza degli Autori) forse l'elemento più importante dell'intelaiatura del fegato.

Le modificazioni indotte dalla malaria ricalcano questo disegno reticolare in tutti e due i sistemi elementari (s. peritrabecolare, e pericellulare) per modo da renderli non soltanto diversi dal normale, ma da farne una espressione caratteristica, se non specifica, del paludismo. Nelle forme megaliche ed ipermegaliche croniche, infatti, anche con modesti sistemi ottici (Oc. 3, Obb. 3) si rivela un maggior risalto numerico e dello spessore di fibre, reso ancor più netto nei dettagli dagli ingrandimenti maggiori (Oc. 4, Comp. Obb. 8, immers. omog. 1/12 K.). Così, *le radiali* risultano di cordoncini omogenei, più spessi delle omonime di organi normali, cordoncini che, nella loro continuità si risolvono talora in 2-3 filamenti più esili, che, pur intrecciandosi fra di loro, non superano però complessivamente lo spessore del tratto compatto. Allo stesso modo le fibre avvolgenti pericapillari, mentre presentano dimensioni fra loro diverse, ma non oltrepassanti quelle delle fibre radiali formano tutto un complesso di intrecci, e di viluppi e di cespugli, che si modificano notevolmente anche nei minimi spostamenti micrometrici del fuoco, e lo stesso accade per le avvolgenti pericellulari. È da notarsi ancora che se, per lo più, le fibre radiali decorrono addossate ai margini delle trabecole epatiche, di cui seguono tutte le ondulazioni allontanandosene, delimitano spazi chiari che, secondo Sapegno, costituirebbero le fessure linfatiche, al cui complesso, formante tutto un apparato pericapillare, meglio individuato con un suo metodo di colorazione all'eosinato d'argento, l'A. attribuiva una importanza fisio-patologica notevole.

L'alterazione quantitativa del tessuto reticolare, più che all'età del sog-

getto, appare subordinata alla durata ed alla intensità dell'infezione. In giovani donne di 20 anni, a parità di peso (fegati sui 2400 gr.) il tessuto reticolare non dimostrava alterazioni superiori a quelle di individui di 47-50-60 a. Così, anche in due individui che avevano di recente contratto l'infezione palustre e che erano venuti a morte per una perniciosa comatosa (N. 1640 O*, di 57 a. e N. 1547 O*, di 31 a.) gli aspetti di ipertrofia, per quanto limitati alle radiali e a qualche avvolgente pericapillare, non si scompagnano da un più ricco sviluppo di fibrille, specie del sistema pericapillare. Nei soggetti, poi, con malaria, di più lunga durata dei precedenti, si trova una tela a meglie più fitte, ora a fibre radiali e avvolgenti, quantitativamente più sviluppate e anche più spesse, in cui i due processi (ipertrofico e iperplasico) sono parimenti attivi (A. N. 1675, bambino di 7 a. + di bronco-polmonite), ora con tessitura più rimarcata per fibre ben più grosse con prevalenti fenomeni ipertrofici (A. N. 1623, O*

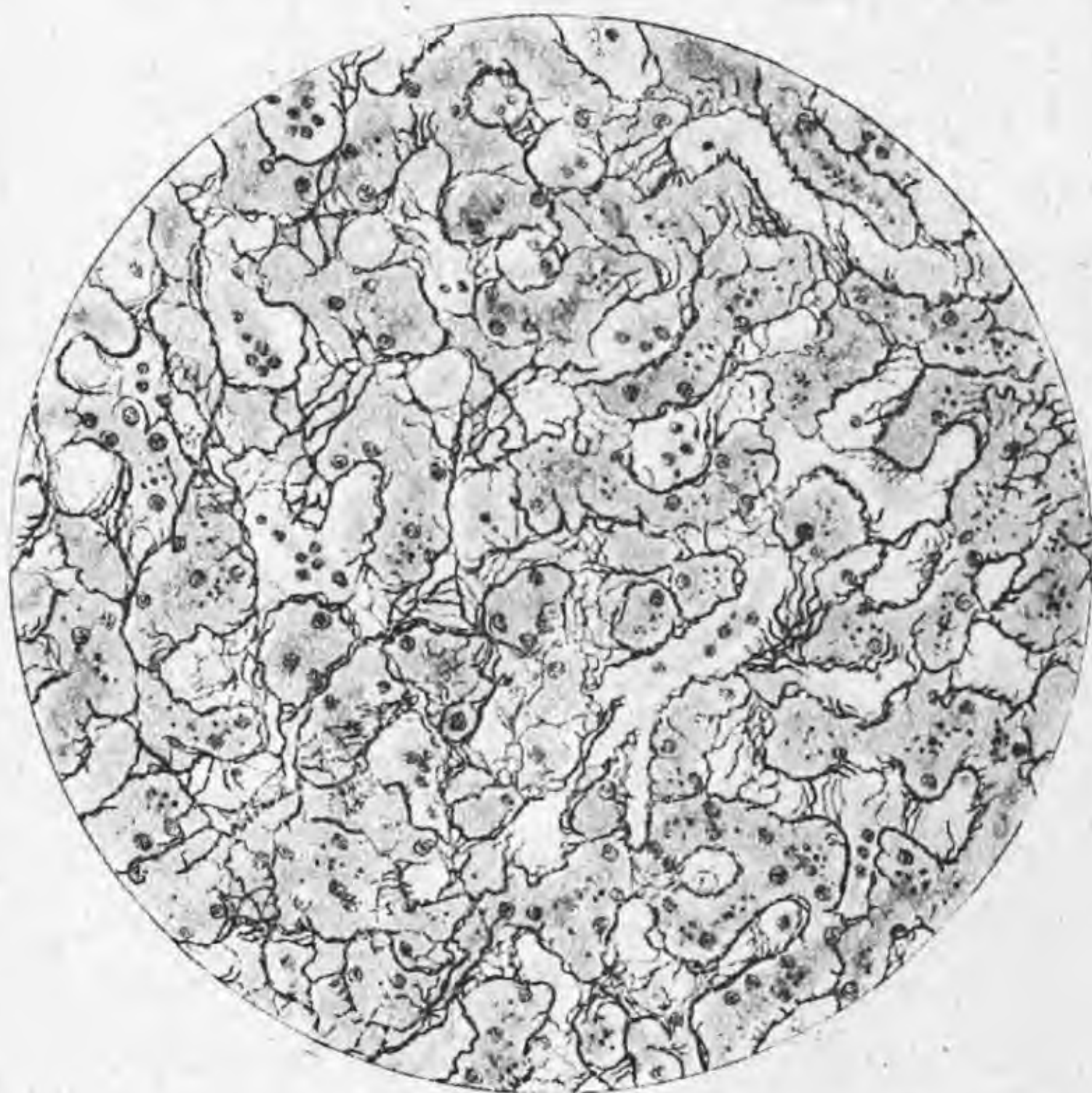



FIG. 2. — Autopsia N. 1623. Uomo di 23 anni, morto di setticemia. Fegato (gr. 1950). Iperplasia e modica ipertrofia delle fibre a graticcio nel sistema radiale e avvolgente. Color. Bielschowsky-Maresch. Oc. 4 Comp. Obb. 7 K.

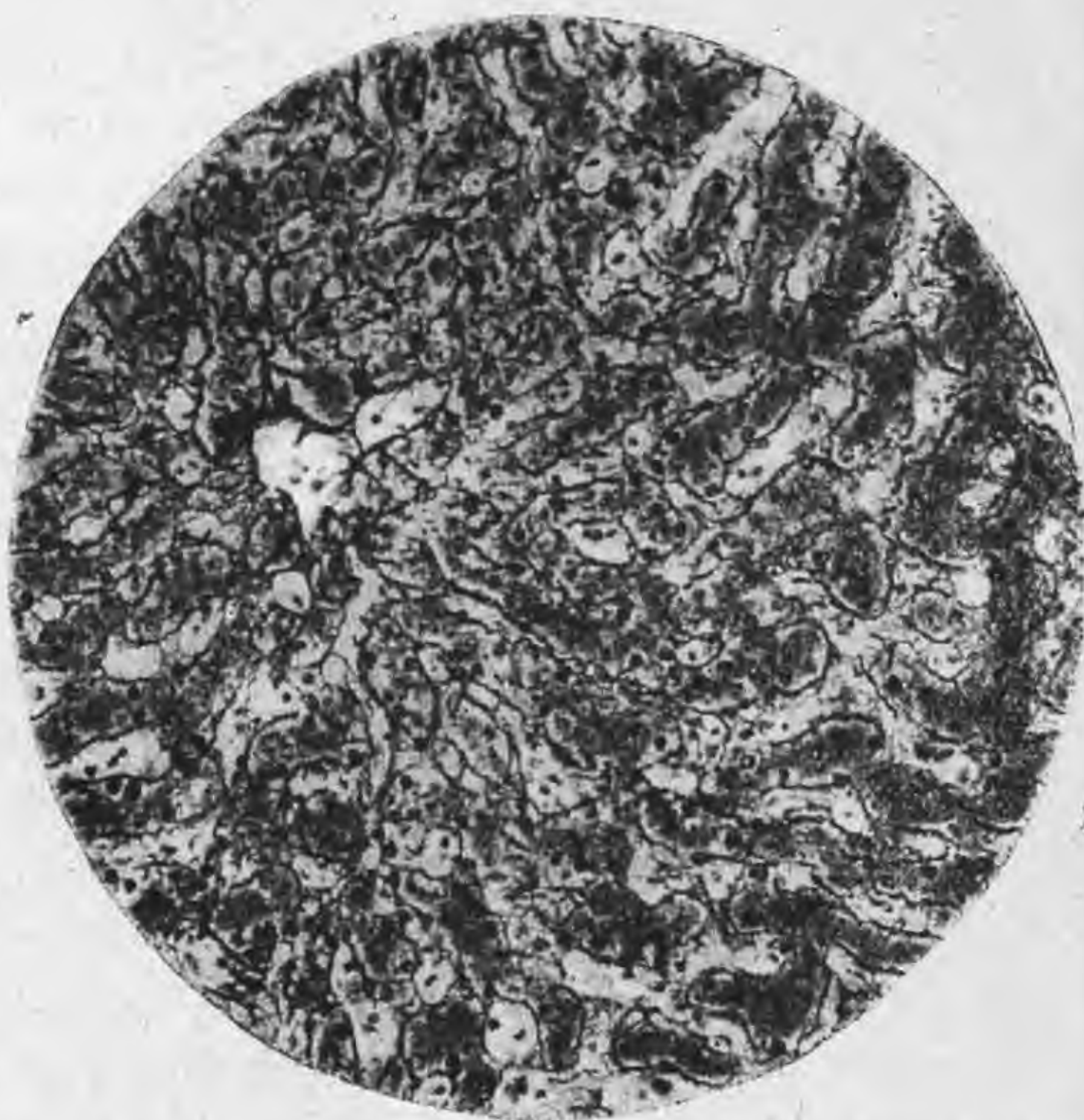



FIG. 3. — Autopsia N. 1623. Idem, idem. Iperplasia e prevalente ipertrofia delle Gitterfasern. Color. Bielschowsky-Maresch. Microfotogramma. Oc. 4 Comp. Obb. 5 K.

di 23 a. + di setticemia per ferita d'arma da fuoco: fegato di gr. 1950) (figura n. 2 e 3); ora con maglie più larghe, fibre radiali ipertrofiche e avvolgenti proliferate (A. N. 1476, O* di 47 a. + di polmonite franca: feg. gr. 2600).

Nei soggetti con malaria cronicissima, infine, ad un infittamento più spiccato delle fibre e fibrille partecipanti alla rete, si associa, oltre un maggior numero di elementi reticolari (iperplasia) anche un ingrossamento dei medesimi (ipertrofia), di entità variabile da caso a caso, come risulta dalla fig. n. 4 (A. N. 1728 O, di 28 a. + di anemia acuta con feg. di gr. 2450).

Se lo sviluppo iperplasico e ipertrofico è dominato dalla curva di cronicità e di intensità dell'infezione palustre, lo stesso deve dirsi dei fenomeni di trasfor-

mazione del tessuto reticolare: essi si presentano più abbondanti e rimarchevoli, nei tumori epatici più voluminosi. Non mancanti nelle fasi meno durature di malaria, e rivelati dalla tonalità cromatica diversa dei componenti (nero-viola splendente, indicanti secondo la maggioranza degli Autori fasi progressive di trasformazione e, verosimilmente, tappe di evolventesi maturità ed invecchiamento dello stroma, dal precollageno al connettivo): — queste immagini si presentano, nelle ipermegalie epatiche palustri, frequenti, non soltanto nelle sedi più abituali (spazi porto-biliari, capsula, ecc.), ma persino nel complesso della rete dell'acino. E ci sembra di aver potuto osservare questo processo in una probativa evoluzione. Noi siamo riusciti a seguire qualche fibra che assumeva,

FIG. 4. — Autopsia N. 1728. v. fig. 1. Notevole ipertrofia delle fibre a graticcio. Coloraz. Bielschowsky-Maresch. Oc. 4 C. Obb. 5 K.

per un tratto, una tonalità nero-viola, reazione propria del connettivo, continuarsi con fibrille di color nero-seppia, proprie del tessuto reticolare. Tali immagini noi riteniamo di poter interpretare come fasi di trasformazione progressiva del tessuto reticolare verso il tessuto collageno.

E la costanza del reperto, la perfetta e totale impregnazione, il netto risalto dello sfondo, le cure dell'allestimento non lasciavano presa al dubbio che si potesse trattare di artificio di preparazione.

2) *Milza*. — L'espressione morfologica del tumore splenico acuto, sub-acuto e cronico da malaria (peso da gr. 450 a 3500) trovava la rispondenza istologica nell'esame con le comuni colorazioni, così da non allontanarsi dai reperti tra-

mandati nelle classiche descrizioni monografiche e nei più noti trattati (Marchiafava, Dionisi, Ascoli, Guarnieri, Bignami, Bastianelli, ecc.). Rileviamo soltanto che l'abbondante contenuto ematico e di pigmento della milza malarica acuta (non entriamo nelle caratteristiche della sua distribuzione) diminuisce notevolmente negli stadii sub-cronici e cronici, mentre si va sempre più pronunciando nelle fasi più avanzate, più croniche una proliferazione dello stroma, con palesi modificazioni in sclerosi, jalinosi (capsula, cordoni, reticolo, pareti vasali), fibroadenia dei follicoli, dilatazione or più or meno sensibile delle lacune, ecc.

Con questi fenomeni sono collegati gli aumenti di spessore e le modificazioni volumetriche dei vari componenti della milza. Metodicamente ricercate queste misure davano:

	Capsula	Cordoni di Billroth	Follicoli Malpighiani
Milza normale	75-100 μ	50-120 μ	300-700 μ
„ con malaria recente	87-145 μ	86-430 μ	430-1100 μ
„ „ cronica	110-500 μ	90-500 μ	500-870 μ

Le modificazioni qualitative e quantitative dello stroma, con il v. Gieson, soltanto, mettono in evidenza i più grossolani addensamenti delle fibre collagene nella capsula e nella polpa, e se pure si indravedeva, in qualche tratto, una certa rete di fibrille rossastre, essa non era tuttavia continua nè decisa: col Mallory-Löwenstein essa era un po' meno indecisa nella tessitura di fibrille celesti affondate e confuse nella enorme massa di pigmento ingombrante il tessuto splenico.

Come appare dal confronto con la milza normale, la proliferazione e le modificazioni dello stroma splenico si manifestano sopratutto nella malaria cronica e cronicissima, specie col Mallory-Löwenstein, dando risalto ad una complessa e ricchissima rete che disegna uno stato lacunare, dove spiccano lo scarso contenuto ematico, e qua e là, piccoli cumuli di pigmento melanico (fig. n. 5). La proliferazione è più attiva a carico della parete delle lacune e del reticolo dei cordoni di Billroth, ma anche nei follicoli si dimostra vivace: si ispessisce la parete del vaso penicillare e soprattutto si ispessisce, in senso centrifugo, il reticolo del follicolo allargandosi in un alone sempre più esteso dando luogo ad un tipico quadro di fibroadenia (fig. n. 6). Anche il v. Gieson dimostra, nelle splenomegalie sempre più voluminose, una quantità di fasci e di fibre colorate in rosso, crescente dalle milze di malaria recente alle croniche più voluminose, le quali si intrecciano, disegnando una rete a maglie irregolari, la cui complessiva evidenza risulta sempre inferiore a quella data dal Mallery-Löwenstein.

Per meglio valutare il risentimento indotto dalla malaria nel tessuto reticolare della milza, siamo partiti, come già avevamo fatto per il fegato, dall'organo normale. Il metodo del Bielschowsky ci ha subito rivelato che anche

il tessuto reticolare splenico reagisce in modo sensibile e precoce all'infezione palustre. Tale reazione si manifesta in notevoli atteggiamenti iperplastici ed ipertrofici, che si traducono in un maggior numero di filamenti e di fibre più o meno sottili in tutti i componenti dello stroma splenico (fig. n. 7). La ricchezza e lo spessore di tali fibre come pure la loro disposizione, contrastano con la esiguità numerica e colla sottigliezza dei filamenti nero-seppia della milza normale, in cui a stento si riscontra una tela continua, a maglie piuttosto ampie. Abbiamo detto che il risentimento del tessuto reticolare allo stimolo palustre è sensibile. Infatti, nelle milze di soggetti presentanti note di malaria recente, appartenenti cioè al primo gruppo, tale risentimento è abbastanza evidente nelle varie sezioni dell'organo.

FIG. 5. — Autopsia N. 1675. Bambino di 7 anni, morto di noma. Splenomegalia cronica da malaria (ascessi palustri recenti). Notevole proliferazione dello stroma collageno. Coloraz. Litiocarminio Mallory-Löwenstein. Oc. 4 C. Obb. 5 K.

Nella capsula, si trovano fasci di fibre, serpiginose ed a decorso parallelo nero-seppia e viola in dipendenza dello spessore, sopratutto delle fibrille che evolvono dal precollageno al collageno e si trasformano nei diversi tipi di questo; così pure nelle travate che dalla capsula si affondano nel parenchima, assumendo una diramazione a ventaglio, nei cordoni di Billroth, nei follicoli attorno ai vasi penicillari, con disposizione a cestello, e, finalmente, in focolai di addensamento irregolarmente diffusi. Nell'impalcatura delle lacune spleniche si nota un ricco sviluppo di fibrille, alcune delle quali sono pure notevol-

mente inspessite. La reazione del tessuto reticolare splenico all'infezione malarica ci è sembrato anche istituirsi in modo abbastanza precoce, come ci è stato dimostrato da qualche caso (N. 1640).

Si trattava di un soggetto venuto a morte per una perniciosa comatosa, i cui organi presentavano alla sezione tutti i caratteri dell'infezione malarica acuta. Il metodo del Bielschowsky, oltre ad avere dimostrata tutta la complessità delle alterazioni intervenute nel tessuto reticolare, ha indotto la persuasione che tali alterazioni anzichè essere il risultato di un processo svoltosi in modo acuto, quale la *causa mortis* poteva far supporre, apparivano addebitabili, invece, all'influenza provocata da ripetuti accessi palustri. L'ulteriore inchiesta confermò tale supposizione e rilevò trattarsi di un soggetto in cui la morte era intervenuta dopo ripetuti accessi palustri svoltisi durante il soggiorno di pochi mesi in zona intensamente malarica. Mancano, certo, al nostro esame organi di soggetti morti dopo pochissimi accessi palustri.

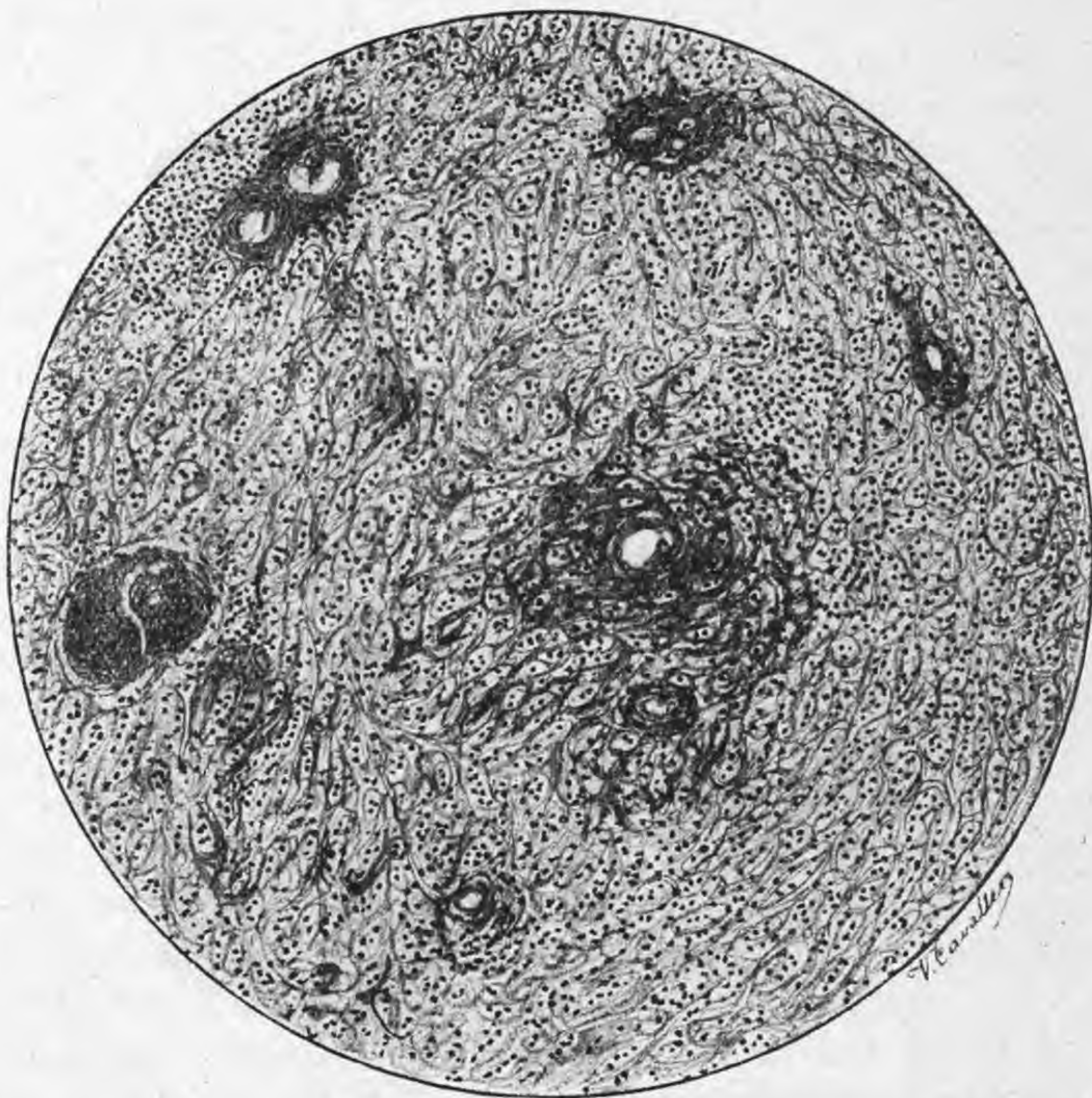



Fig. 6. — Autopsia N. 1430. Uomo di 36 anni, morto in collasso dopo splenectomia. Milza (gr. 3500). Ispessimento del reticolo del follicolo con iniziale fibroadenia centrifuga. Color. Mallory-Löwenstein. Oc. 4 C. Obb. 5 K.

Si può quindi calcolare, con molta presunzione di verità, che lo stimolo proliferativo sul tessuto reticolare splenico avviene in periodo precoce e in forma rapida.

La proliferazione si continua in tutti i segmenti della milza con visione sempre più persuasiva di fenomeni iperplastici ed ipertrofici, seguendo quasi un andamento ritmico coll'aumento di volume e di consistenza. È così che nelle splenomegalie voluminose (dagli 800 ai 1000-1500-2000-2500-3000 gr. e più), la rete del tessuto reticolare subisce un risalto nello spessore e nella quantità delle maglie costitutive. Nei soggetti più giovani (bambino di 7 a., Aut. N. 1675) le fibre tinte in nero-seppia sono prevalenti sulle altre (in metaplasia) con sfumature in violaceo; i tratti di precollageno sogliono essere spessi e decisi. Dai vasi penicillari muove con andamento centrifugo un ispessimento del reticolo con scomparsa degli elementi linfatici (fibroadenia): e parimenti si ha la comparsa di nuove fibrille precollagene nella polpa, con l'ispessimento dei setti lacunari e l'insorgenza di travate in varie direzioni.

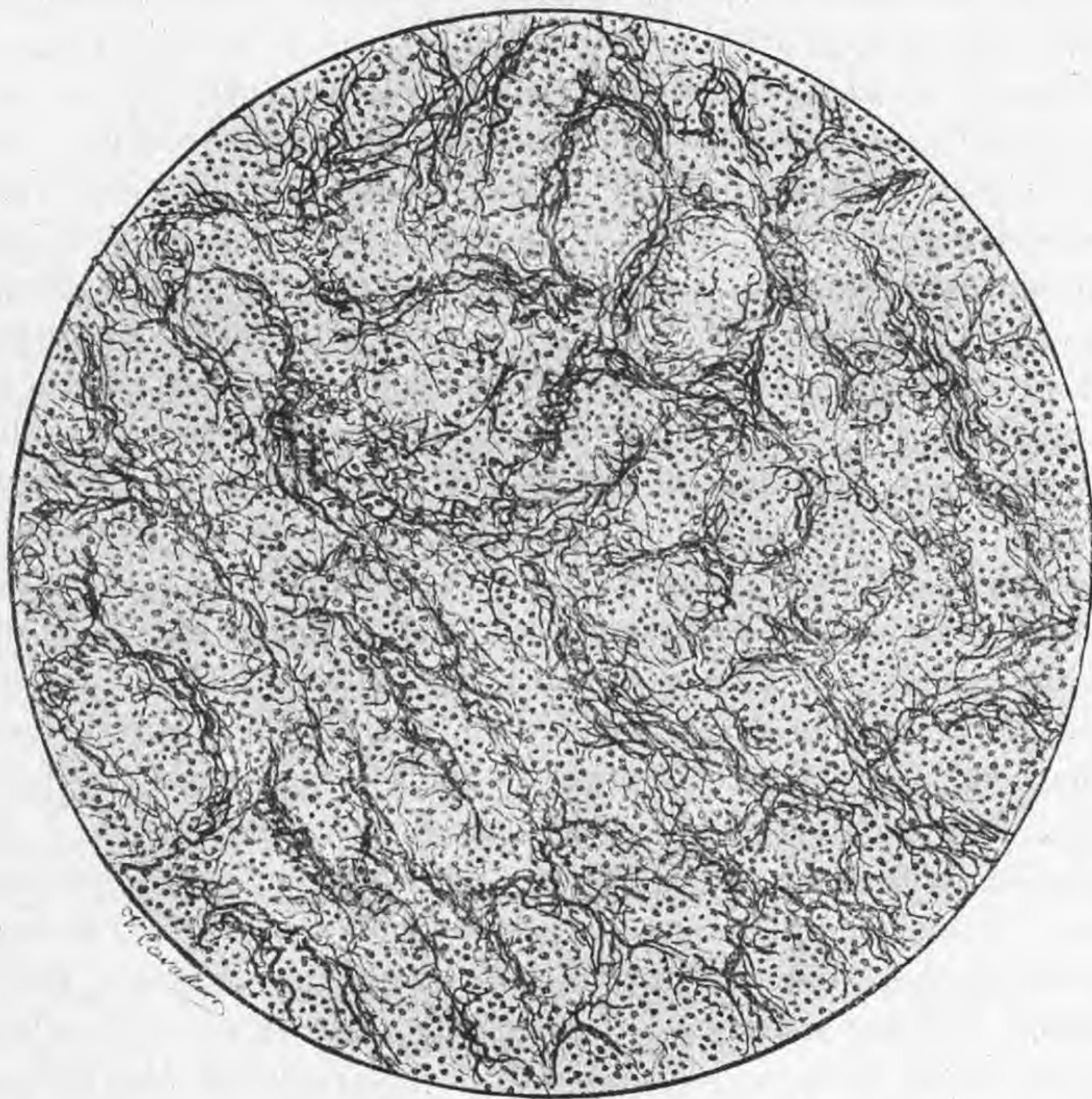



FIG. 7. — Autopsia N. 1675, v. fig. 5. Notevole iperplasia e ipertrofia del tessuto reticolare della polpa. Coloraz. Bielschowsky-Maresch. Oc. 4 C. Obb. 5 K.

Tali fenomeni, pur nella singola fisionomia delle immagini da caso a caso, sono particolarmente significativi per stabilire l'intensità ed i tipi variabilissimi che, nella milza di malarici cronici, forse più che nel fegato, può raggiungere lo sviluppo del tessuto reticolare. Certo, non tutto il complesso di fasci e di grovigli e di elementi proliferati appartengono all'impalcatura precollagena, giacchè, come abbiamo accennato, nelle splenomegalie voluminose palustri le

fibre del tessuto collageno si frammischiano con quelle del precollageno e, spesso ne rappresentano una continuazione nel decorso della medesima fibra. E, pertanto, sembrerebbe che nella differente tonalità cromatica, assunta dallo stroma l'impregnazione argento-ammoniacale svelare, fino ad un certo punto, non solo il tessuto reticolare ma anche le fibre del comune connettivo.

CONSIDERAZIONI.

Dalla descrizione sintetica dei numerosi reperti si constata che in conseguenza dell'infezione malarica si determina un risentimento progressivo nello stroma del fegato e della milza, risentimento che risulta subordinato:

a) alla durata ed intensità dell'infezione;

b) alle condizioni morbose concomitanti ed intercorrenti;

c) e, infine, a circostanze che rientrano nella disposizione individuale.

Lasciando per il momento la disamina dell'influenza esercitata dalle altre condizioni morbose concomitanti ed intercorrenti, che, in altra nota successiva, troveranno posto più adatto, vediamo quali sono i concetti dominanti sulla morfologia e patogenesi dell'epatosplenomegalia palustre e come esse possono essere integrate e completate. Nell'interpretazione della patogenesi delle epatomegalie palustri si è dato, finora, un'importanza quasi esclusiva alle modificazioni del territorio sanguigno e linfatico ed alle alterazioni progressive dell'acino epatico. E con qualche riserva, forse, sul valore da assegnarsi alle ectasie dei vasi sanguigni e linfatici intralobulari (stasi linfatiche pericapillari, stato angiomatoso di Marchiafava e Bignami, ecc.) nei fattori patogenetici dei tumori epatici cronici, possiamo confermare che tali risultano anche a noi le basi del meccanismo di produzione dei tumori epatici da malaria. Ma si deve aggiungere un altro elemento, che sarebbe sfuggito anche a noi, senza l'applicazione dei particolari metodi di esame dello stroma collageno e precollageno, i quali assumono invece in quel determinismo, una notevole portata. Così, approfondendo, come si è fatto, la ricerca ed estendendola a gruppi di casi opportunamente scelti, nei quali i caratteri morfologici grossolani e ponderali, in rapporto allo sviluppo somatico dei soggetti, permettevano di stabilire fasi o tappe progressive del processo malarico, si è constatato che il tessuto reticolare, in modo particolare, rispondeva allo stimolo palustre in misura spiccata fin dai primi accessi malarici e, poi, in misura parallelamente progressiva negli stadi ulteriori dell'infezione. E, pertanto, pur considerando che nella genuina fisionomia morfologica della rete e, in piccola parte, anche nel suo sviluppo, entra in giuoco l'elemento individuale, in questo movimento reattivo del tessuto reticolare si possono in linea di massima, riconoscere tre aspetti proliferativi: iperplasia, ipertrofia e trasformazione in comune collageno: i tre aspetti sono vari secondo la durata e lo stadio dell'infezione. Così, nei fegati di individui morti di malaria acuta, dopo il succedersi piuttosto rapido di accessi palustri entro il breve spazio di tempo di poche settimane o di qualche mese (Aut. N. 1547, Aut. N. 1640), il sistema intralobulare delle fibre a graticcio dimostra una iperplasia o una ipertrofia di mo-

dico grado. Nei fegati, invece, di malarici cronici recenti, giovani (con notizie anamnestiche di accessi rimontanti a pochi mesi avanti il decesso: Aut. N. 1654, N. 1623, N. 1675) si aveva un netto risalto del precollageno in fase di proliferazione iperplasica, forse un po' più marcato nel sistema pericapillare che nel pericellulare, e uno stato ipertrofico palese nell'aumento di spessore delle fibre radiali e di qualche avvolgente pericapiliare (fig. n. 2 e 3). Di contro, ancora nelle forme molto croniche, con epatomegalie più voluminose (es. Aut. N. 1728, N. 1645), si aveva che il complesso del sistema lobulare risaltava in tutti i componenti della rete, le radiali formando fibre cordonciniformi, uniche, grosse, da cui partono tratti più grossi e più numerosi che nei tipi precedenti partecipanti alla integrazione del sistema avvolgente pericapillare e pericellulare (fig. 4). Anzi, qui, nell'iniziale aumento numerico delle fibrille, che procede nella loro graduale successiva fusione in tralci di calibro maggiore, meglio che negli altri, appare che la ipertrofia segue alla iperplasia o, in altre parole, che i cordoncini più spessi, se possono derivare, eccezionalmente, dall'ispessimento della fibra elementare, per lo più sono preceduti dalla proliferazione e dalla successiva fusione di fibrille neoformate. Anche nella tela di ragno dell'acino, attraverso la varia tonalità di fibre o di tratti di queste, si riconoscono le graduali trasformazioni del tessuto precollageno in connettivo.

Queste figure di trasformazione o di passaggio del precollageno sono più ricche nelle epatomegalie più voluminose: anzi si mantiene un certo parallelismo tra la loro quantità e il dato macroscopico del peso, del volume e della consistenza, come tra lo sviluppo e la complessità della rete rivelata con gli altri metodi (van Gieson, ma, sopratutto, Mallory).

Gli atteggiamenti iperplastici, ipertrofici, e di trasformazione, non mancano negli spazi interlobulari, dove essi si comportano in misura forse meno spiccata che nel lobulo e — quello che è notevole — non assumono tendenza diretta a scompaginare e a suddividere il parenchima in formazioni irregolari pseudoacinose, ecc., come viene notato in altri processi morbosi (cirrosi alcoolica).

L'evidente e spiccato risentimento dello stroma precollageno e collageno nell'acino epatico, nella malaria, può trovare la sua spiegazione nelle alterazioni determinate da questa infezione nel fegato.

Dai nostri reperti sembra che il movimento proliferativo delle *Gitterfasern*, oltre che precoce e vivace in tutta la rete lobulare, sia forse maggiore, almeno in un primo tempo, in corrispondenza del sistema pericapillare.

Col ripetersi, poi, degli stessi stimoli, or più or meno intensi, si sollecita una ulteriore compartecipazione sempre più cospicua del sistema avvolgente pericellulare, come dimostrano le visioni progressivamente più cospicue dei fegati cronici, meno e più voluminosi. Quste immagini potrebbero illuminare certi dati ben rilevati dagli acuti osservatori della Scuola Romana, ma che sono rimasti, forse, senza una adeguata spiegazione. Le ectasie capillari intracinose, per esempio, che, a volte, sono così imponenti (di fronte ad una corrispondente atrofia delle cellule epatiche interposte) da costituire come un complesso di lacune sanguigne, denominato felicemente come *stato angiomatoso*,

da noi pure più volte riscontrate, specie nelle iperepatomegalie palustri, si spiegano più agevolmente quando si pensi alla notevole proliferazione del tessuto reticolare ed alla sua graduale trasformazione in connettivo, che lo rende rigido. Di qui è reso meno facile il deflusso del sangue ed è favorita la stasi. A questo fattore si deve aggiungerne un altro, non meno importante, determinato dalla atrofia delle cellule, che favorisce la dilatazione dei capillari. Tali ectasie sono anche agevolate dal fatto che gli stessi fenomeni proliferativi si svolgono, inizialmente, dalla parete della vena centrolobulare.

A questi fattori preponderanti si aggiungono i processi rigeneratori del parenchima, già segnalati dagli studiosi romani e contrassegnati, oltre che dalla constatazione di chiari movimenti di divisione mitotici, da un aumentato volume delle cellule e dalla chiarezza del protoplasma, in zone periferiche dell'acino e nella presenza di cellule a corpo grosso, rotondeggiante con due nuclei globosi, ricchi di cromatina in vicinanza ad isole di necrosi. Ne deriva, in complesso, l'aumento di volume degli acini epatici, dagli Autori romani considerato come elemento caratteristico delle epatomegalie palustri, aumento che abbiamo ritenuto opportuno di fissare con il dato micrometrico. Per avere una idea delle accresciute dimensioni dell'acino epatico, oltre ad avere fatto una innumerevole quantità di determinazioni nei casi diversi e nei differenti gruppi di fegati malarici, abbiamo avuto la necessità di raffrontare i dati ottenuti con quelli ricavati dall'esame di fegati normali. Stando, infatti, agli estremi fissati dagli anatomici si trovano valori molto elastici: da mm. 1.5-2 (Testut) a 0.7-2.2 (Chiarugi) a 2 (Bertelli), tali quindi da non permettere un punto preciso d ipartenza e di raffronto utile. Ora, dalle nostre misurazioni risultano valori lobulari estremi da mm. 0.57 a 1.5 e valori medi fra 0.75-1.2. Nelle fasi dell'infezione palustre, i valori lobulari riscontrati vanno da 0.67 a 2.60 mm. (valori medi 0.85-1.40) nelle epatomegalie più voluminose. Questi dati possono servire di orientamento e di base al giudizio, se sono ricavati da un grande e vario numero di riscontri personali. Così solo può desumersene che l'aumento globale del fegato, nella malaria cronica, deriva dalle aumentate proporzioni dell'acino epatico, a cui si aggiunge, come fattore della più grande importanza, la proliferazione dello stroma precollageno e collageno.

In pratica, le alterazioni del tessuto reticolare del fegato non sono invero così schematiche. Tuttavia, tale disposizione della rete acinosa resta come nota fondamentale, per lo più caratteristica dell'infezione malarica.

* * *

La descrizione che il Bignami ha tramandato circa le alterazioni palustri della milza costituisce il più importante documento per l'interpretazione patogenetica del tumore splenico. In seguito agli attacchi malarici si ha l'iperemia, l'accumulo di globuli rossi alterati, di globuli bianchi pigmentiferi e parassitiferi, la fagocitosi da parte degli elementi della polpa, la necrosi e successiva moltiplicazione per cariocinesi delle cellule della polpa sopravvissuta. Cessati i fenomeni d'iperemia acuta intorno ai prodotti derivati dalla distruzione degli

elementi del sangue e dalla necrosi di minute zone di polpa splenica, si ordiscono alterazioni permanenti e processi di riparazione, che portano alla dilatazione delle lacune venose, separate fra loro da sottili sepimenti di polpa splenica; e, se la distruzione fu ancora più grave, da un tessuto fatto da enormi seni cavernosi, limitati da una trama esilissima di connettivo.

Il pigmento segue, insieme coi residui degli elementi necrotici, la via dei linfatici periarteriosi, dei setti, ecc., per cui si ha, da una parte, l'inspessimento delle guaine vasali e dei setti splenici e dall'altra la formazione di cisti linfatiche isolate o multiple, ravvicinate in modo da rassomigliare a veri linfangiomi, come fu già descritto da Marchiafava e Bignami.

Il ripetersi delle medesime cause e delle stesse alterazioni conduce a quei tumori cronici di milza, spesso enormi, con modificazioni del perisplenio, ecc.

Questa sintetica esposizione dei fenomeni che avvengono nella milza durante il corso dell'infezione malarica risponde anche alle nostre osservazioni, le quali riguardano milze appartenenti a stadi diversi dell'infezione e del peso da 260 a 3000 grammi circa. Ma le milze pesanti gr. 260-400 o poco più si caratterizzavano in genere, per una notevole sostituzione dello stroma a tutto il resto del parenchima, il che depone favorevolmente per una evoluzione dell'organo verso l'atrofia.

Applicando anche alla milza i valori micrometrici, per le singole formazioni elementari, si deve subito accennare che ad un notevole aumento di spessore della capsula e dei cordoni non corrisponde un parallelo aumento delle dimensioni dei follicoli, se si eccettuano, forse, le milze di soggetti con malaria recente.

Rispetto ai follicoli, quindi, si può rilevare che il numero e lo spessore si potevano considerare pressochè immodificati. Ma sul dato dell'aumento volumetrico dei follicoli non sembra si debba fare assegnamento per spiegare le splenomegalie malariche.

La splenomegalia appare piuttosto subordinata ad altri elementi di fatto. Sembra facile colpirne la ragione, nella malaria acuta, in quella ben evidente dilatazione delle lacune spleniche, che, contengono una notevole quantità di globuli rossi e di scorie cellulari e parassitarie e molti elementi endoteliali sfaldati.

Più complessi appaiono i motivi dell'aumento di volume della milza nelle forme croniche. In generale, la nota principale riguarda la intensa e diffusa proliferazione dello stroma, ma in alcuni casi risulta anche una dilatazione delle lacune sanguigne, in altri casi invece la fisionomia della milza è meglio conservata.

Questo aumento del tessuto reticolare e del tessuto connettivale si impone, in ogni modo, in tutte le fasi del tumor splenico malarico, e in misura progressivamente crescente. A parte le larghe variazioni legate alla reazione individuale, si rileva che i metodi per il connettivo (v. Gieson, e di più il Mallory-Löwenstein) dimostrano sempre più ricche immagini proliferative e di trasformazione dello stroma connettivo in corrispondenza della capsula spessa 110-500 u. (normale 75-100 u.) dei cordoni spessi 90-500 u. (normali 50-120 u.) dei sepimenti lacunari, del follicolo (fig. 5).

A carico di questi, anzi, nelle splenomegalie croniche più voluminose, si riscontra marcato e talvolta del tutto completo un processo di fibroadenia che procede dal vaso del folilcolo (fig. 6). Al diradamento ed alla diminuzione dei linfociti del corpuscolo malpighiano si accompagna un aumento numerico ed un ingrossamento del reticolo fibro-adenico e, talvolta, la completa sua sclerosi. Di pari passo procede, in seno alla polpa splenica, l'aumento del connettivo dei setti, la presenza di grovigli e di fasci di collageno irregolarmente disseminati, occupanti, verosimilmente, zone di milza cadute in necrosi, e altresì l'aumento di spessore del reticolo dei cordoni di Billroth e delle pareti vasali.

Non meno importante appare la compartecipazione che all'accrescimento della milza prende il tessuto delle fibre a graticcio, che si individua: in un ispessimento delle fibre intorno ai vasi penicillari, intersecati dai più spessi filamenti e cordoncini radiali del reticolo del follicolo: nell'infittamento delle maglie della polpa: nell'addensamento di fascetti di fibre e di cordoncini tortuosi nei cordoni di Billroth (fig. 7). Sopratutto il Bielschowsky riesce a svelare tutti gli aspetti del vivace e continuo processo di neoproduzione dello stroma, sia di quello appartenente al tessuto reticolare, sia di quello appartenente al comune collageno, poichè nella milza, anche più che nel fegato, nello stesso campo microscopico risaltano, fra le fibre colorate in nero-seppia delle «*Gitterfasern*» tratti tinti in nero-violetto dei tralci già trasformati in collageno o in via di trasformazione.

E il movimento ed il progresso dell'alterazione fibro adenica della milza si rendono particolarmente palese e vengono svelati anche in follicoli in cui, con gli altri metodi di colorazione, non si intravvedevano neppure. Queste immagini fibroadeniche sono più numerose e avanzate nelle splenomegalie più voluminose (1500-3000 grammi) di soggetti giovani.

Se è difficile affermare che esiste una esatta corrispondenza tra volume splenico e quantità di stroma, è, però, agevole constatare che l'esagerato sviluppo di quest'ultimo (in forma di *Gitterfasern* e di tessuto precollageno) si impone come fattore di prim'ordine nella determinazione del tumore cronico da malaria.

***

Comparando fra di loro fegato e milza, per quanto riguarda il contegno dello stroma negli stadi considerati dell'infezione palustre, non si può stabilire un rigoroso parallelismo fra i due organi.

Nella milza, il tessuto reticolare e il tessuto collageno seguono, per così dire, una progressione parallela: dove esiste una ricca trama di «*Gitterfasern*» esiste, in genere, notevole anche quella del comune connettivo.

Nel fegato, invece, l'abbondante groviglio delle fibre a graticcio non mette dinanzi paralleli quadri di altrettanto abbondante e ricco sviluppo del collageno, sempre riferendoci agli stessi casi. È probabile che ciò dipenda dal diverso modo di reagire dell'organo ad uno stesso stimolo.

La milza subisce nella malaria degli aumenti di volume ben maggiori di quelli del fegato. Mentre il fegato può, al massimo, ingrossare del 50-100 % in peso, e, soltanto eccezionalmente, di una percentuale maggiore; nella milza questi aumenti sono comuni e non è infrequente che essa si trovi portata a 15-20 volte il volume ed il peso normali.

Questa constatazione, che riposa sulla conoscenza anatomo-fisiologica dei due visceri, segna il passo alle reazioni morbose. Per stabilire l'entità della differenza di contegno del fegato e della milza all'infezione malarica, si deve partire dai dati normali (fegato gr. 1500: uomini; gr. 1450: donne; milza gr. 150-180). Si può, in tal modo, stabilire un indice spleno-epatico normale di 1 : 8 o 1 : 9 intendendo che il peso della milza normale entra nel peso del fegato 8-9 volte. Questo indice va soggetto a notevoli variazioni nella malaria, poichè abbiamo valori differenti di 1 : 4,5 nella malaria acuta; da 1 : 3,25 a 3,2 a 6,3 nella malaria cronica recente, mentre nella malaria cronica, a lungo decorso, dal valore massimo di 1 : 4,66, si aggira per lo più su 1 : 1,65-1 : 1,45-1 : 1,10-1 : 1,05 e si può anche avere un indice invertito 1 : 0,88 milza, 1 : fegato, 0,88).

La milza costituisce il deposito ed il filtro più importante delle scorie ematiche e parassitarie dell'infezione malarica: e si ingrossa notevolmente mercè il suo ricco sistema lacunare.

I processi eccito-formatori delle « Gitterfasern », e, in seguito, quelli che determinano la trasformazione in collageno è da ritenere che intervengano più lentamente, a mano a mano che la milza si sbarazza dei materiali depositativi e ci si allontana dal periodo dell'accesso. In un primo tempo della infezione, infatti, il sistema delle fibre a graticcio (milze in malaria acuta) reagisce solo molto scarsamente.

Esistono segni che depongono favorevolmente per una forte distensione lacunare (filamenti interrotti): qualche modesto tentativo di iperplasia nei follicoli e nella polpa, qualche travicello connettivo più spesso, verosimilmente in rapporto con gli stimoli dovuti agli accessi superati precedentemente. Al fegato il sangue portale perviene già un poco depurato dal passaggio attraverso la milza. Tuttavia, globuli pigmentiferi e parassitiferi arrivano in larga misura al fegato, anche per la via arteriosa e si distribuiscono ai territori vascolari intralobulari, determinandovi uno stato di congestione. Segue l'attività fagocitaria degli endotelii vasali e delle cellule di Kupffer. Lo stimolo più intenso, quindi, si esercita in questi territori e vi si esercita prontamente. E così che interviene, secondo un processo di cui non siamo in grado di seguire tutte le tappe, la proliferazione delle fibre del sistema a graticcio. Lo stimolo genetico si ripete con le recidive ed è relativamente proporzionale all'intensità dell'accesso malarico.

Potrebbe anche succedere che, in certi attacchi di febbre palustre, non gravi, la milza rispondesse da sola o quasi all'infezione.

E in ciò starebbe una ragione anche dell'intensità sempre maggiore del risentimento splenico, allorquando l'infezione passa allo stato cronico. In ciò

starebbe anche la spiegazione del fatto che, nella milza, la proliferazione delle fibre a graticcio avviene più lentamente, ma in forma continua. E persistendovi di più e in maggior copia gli elementi irritativi (prodotti metabolici, pigmento, cellule pigmentifere, e parassitifere e innanzi tutto gli ematozoi che vi si creano il ricettacolo elettivo, ecc.) la loro azione è più tenace e durevole, per cui, ne resterebbe sollecitata la azione trasformatrice delle « Gitterfasern » proliferate in fibre collagene, come sembrano confermare gli esami istologici nelle varie tappe delle splenomegalie croniche.

Tenendo presenti tali fattori, quella differenza che sembra presentarsi fra fegato e milza, nello sviluppo del collageno, resta in parte chiarita.

Aggiungiamo che il criterio morfologico non è sufficiente a stabilire se le diverse specie parassitarie possiedano varia capacità stimolatrice sullo stroma di questi organi. Esso è, però, bastevole a designare che i tumori palustri spleno-epatici sono in dipendenza di due importanti ordini di cause: da un lato, col ripetersi delle infezioni malariche e le recidive; dall'altro, con la capacità di reazione individuale.

Ma penetrando nell'intima essenza di questi tumori da malaria, si deve rilevare che il loro aumento di volume e di consistenza riposa, oltre che sui coefficienti dell'iperemia, delle linfoemoangioectasie, dell'aumento dei lobuli del fegato della distensione di lacune venose, dell'aumento volumetrico dei follicoli, ecc. (milza) anche e, *soprattutto, sulla proliferazione dello stroma.* Questa proliferazione, che è subordinata anche ad un fattore individuale, segue una progressiva scala di intensità dalle forme acute alle croniche, e assume aspetti, se non patognomonici, per lo meno alquanto caratteristici dell'infezione palustre, specie nel fegato. Essa comincia con una crescita numerica delle « Gitterfasern », si evolve successivamente in una ipertrofia delle stesse e in un lento graduale passaggio in comune collageno.

Nel fegato, come si è visto, questa proliferazione delle fibre a graticcio si presenta più evidente nei territori intracinosi, e la trasformazione collagena è meno pronunciata e più lenta di quanto si osservi nella milza. In questa la proliferazione ha diversi e irregolari punti genetici: i follicoli reagiscono presentando precoci, e poi, sempre più chiari aspetti di fibroadenia, ma vi partecipa attivamente anche il reticolo della polpa nella quale, in modo irregolare, si trova una notevole sclerosi. In quest'organo, come si è detto, la trasformazione collagena è più rapida, e più intensa che nel fegato.

Ora, il dato della maggior consistenza di queste due grosse ghiandole dell'addome presuppone un aumento dello stroma. Questo entra come elemento principale, anche per spiegare l'aumento di volume. I metodi istologici di specifica colorazione dei connettivi giustificano, come si rileva dalle descrizioni e dalle figure, quest'asserto: sono essi che dimostrano che, nei tumori splenoepatici, una grande importanza nella genesi dell'ingrandimento giuoca il tessuto delle « Gitterfasern ».

***

I risultati più importanti di queste osservazioni possono riassumersi nelle seguenti proposizioni generali:

1) Il tessuto delle « Gitterfasern » risente lo stimolo esercitato dall'infezione palustre. Questo risentimento si estrinseca:

a) nel fegato, con fenomeni di iperplasia e di ipertrofia, specie nel sistema lobulare. Le modificazioni più notevoli delle « Gitterfasern » sono a carico delle fibre radiali e avvolgenti pericapillari. La iperplasia e la ipertrofia sono in un certo relativo rapporto proporzionale con la durata e con l'intensità dell'infezione malarica, poichè mentre nelle forme recenti cominciano a manifestarsi fatti di iperplasia, che si rendono più evidenti se il malarico muore dopo un certo numero di ripetuti accessi, lasciando trasparire progressivi atteggiamenti ipertrofici delle fibre a graticcio; nelle forme di più lunga durata vanno quasi di pari passo i fenomeni iperplastici ed ipertrofici, e nelle forme cronicissme, con fegati megalici, prevalgono gli aspetti ipertrofici delle fibre a graticcio, che si riscontrano, oltre che nelle fibre radiali e nelle avvolgenti pericapillari, anche nel sistema peritrabecolare o pericellulare;

b) nella milza, tale risentimento va gradualmente meglio delineandosi dai tumori acuti ai cronici megalici ed ipermegalici. Qui la iperplasia è in primo tempo meno evidente. Non tardano però a comparire ed a accentuarsi gli atteggiamenti ipertrofici delle fibre a graticcio in tutte le sezioni della milza: capsula, pareti vasali, reticolo della polpa. Nei follicoli, si istituiscono chiari aspetti fibroadenici. Tanto nella milza che nel fegato appare evidente attraverso sfumature cromatiche il passaggio e la trasformazione del tessuto reticolare in tessuto collageno, che nelle milze ipermegaliche arriva alla sclerosi diffusa dell'organo.

2) Mentre le alterazioni delle « Gitterfasern » ne fegati malarici sono più sviluppate nella tela intracinosa, in quanto i fenomeni proliferativi si istituiscono in modo più precoce e raggiungono i gradi più forti di iperplasia e di ipertrofia in questo territorio, nella milza il risentimento si inizia con fenomeni iperplastici ed ipertrofici a carico sopratutto del reticolo della polpa, e compartecipazione in seguito degli altri elementi costitutivi dell'organo.

3) La reazione del tessuto reticolare e le sue conseguenti trasformazioni entrano come fattori importanti, finora non rilevati, nella patogenesi delle spleno-epatomegalie malariche, sopratutto croniche, e spiega, non solo l'aumento di volume della milza e del fegato durante l'infezione palustre, ma sopratutto quella particolare consistenza che detti organi assumono.

4) Nella ricerca e nell'interpretazione delle alterazioni splenoepatiche da malaria, il metodo all'impregnazione argentica fornisce gli elementi più dimostrativi delle modificazioni del tessuto di sostegno, che sono incompletamente resi dagli ordinari metodi di colorazione del connettivo.

Cagliari, ottobre 1923.

AUTORI CONSULTATI.

ASCOLI V. *La malaria*. Unione Tipografica Editrice Torinese. Torino, 1915.

BARBACCI O. *Il fegato duro arteriosclerotico*. Lo Sperimentale, anno LXIV, 1910.

BASTAI. *La milza arteriosclerotica*. Lo Sperimentale, 1913.

BIGNAMI. *Ricerche sull'Anatomia pat. delle Perniciose*. Atti della R. Acc. Med. di Roma, anno XVI, vol. V, serie 2, 1890.

ID. *Studi sull'anatomia patologica dell'infezione malarica cronica*. Boll. della R. Accad. Med. di Roma, anno XIX, 1893.

BECCARI N. *Modificazioni al metodo Bielschowsky per la colorazione delle fibrille collagene*. Lo Sperimentale, anno LXVII, 1913.

BUSINCO e FOLTZ. *Le alterazioni istologiche del fegato e milza malarici: con riguardo al sistema delle «Gitterfasern»*. Comunicazione alla IX Riunione della Soc. Ital. di Patologia in Padova, 16-18 ottobre 1922. Giornale di Biologia e Medicina Sperimentale, vol. I, fasc. 7.

D'ALESSANDRO. *Contributo alla conoscenza delle cirrosi di origine tubercolare*. Il Morgagni, Archivio, vol. LV, 1913.

GUARNIERI. *Le alterazioni del fegato nella malaria*. Atti R. Accad. Med. di Roma, 1887.

HAYASHI. *Sul comportamento delle «Gitterfasern» nella milza rachitica*. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 74.

HERXHEIMER. *Zur Pathologie der Gitterfasern der Leber*. Verhandl. d. d. Pathol. Gesellschaft, 1907.

HUZELLA. *Ueber die Histomechanik der atrophischen Lebererkrankungen Verhandl.* 18 Tagung, 1921, S. 250.

INSABATO. *Sull'evoluzione del connettivo nell'utero umano*. Archivio di Anatomia e Embriologia, 1909, vol. VIII.

KELSCH e KIENER. *Maladies des Pays chauds*. Paris, Baillière et Fils, 1889.

LIVINI F. *Genesi delle fibre collagene ed elastiche*. Arch. di Anat. e di Embriol., vol. VIII, fasc. E, pag. 425.

LEVI. *Modificazioni del metodo di Bielschowsky*. Monit. Zool. Ital., 1907, n. 12.

LÖWENSTEIN. *Einige Veränderungen an der Malloryschen Anilinblau. Orangefarbung*. Verhandlungen d. d. Pathol. Gesellschaft, 1908, XII Tag.

MARCHIAFAVA-BIGNAMI. *La infezione malarica*. Editore F. Vallardi.

MARESCH. *Ueber Gitterfasern der Leber u. die Verwendbarkeit der Methode Bielschowsky's zur Darstellung feinster Bindegewebsfibrillen*. Centralbl. f. allg. Pathol., Bd. 16-17, 1905.

QUATTRINI. *Il fine tessuto di sostegno di alcuni stati patologici*. Archivio per le Scienze mediche, vol. XXXVIII, 1914.

ROESSLE. *Ueber die Gitterfasern der Leber unter normalen und pathol. Bedingungen*. Verhandl. d. d. Pathol. Gesellschafts, XII Tag., 1908.

ID. *Ueber die Metaplasie von Gitterfasern beim wahrer Hypertrophie der Leber*. Verhandl. d. d. Pathol. Gesellschafts, XII Tag., 1908.

RUSSAKOFF. *Ueber die Stuetzsubstanz der Leber unter normalen und path. Zustand*. Ziegler's Beitr., Bd. 42, 1908.

SAPEGNO. *Contributo all'istologia normale e patologica del fegato*. Archivio delle Scienze mediche, vol. XXXVIII, 1914.

SNESSAREW. *Ueber die Modifizierung der Bielschowsky's Silbermethode zwecks Darstellung von Bindegewebefibrillen, Zur Frage des Stroma verschiedener Organe*. Anat. Anzeiger, Bd. 36.

STRASSBURG. Ziegler's Beitraege, Bd. 58, H. 5.

SCHMIDT. Ziegler's Beitraege, Bd. 42, 1908.

SCHILLING. *Zur Kenntnis d. Baues und der Funktion der Kupfferschen Sternzellen in der Leber*. Centralbl. f. allg. Pathol., Bd. 19, 1908.

III.

II Istituto di Patologia Medica di Napoli
Direttore: on. prof. R. Caporali

Contributo clinico sperimentale ed interpretazione della reazione di Hijmans Van den Bergh

per il dott. Giuseppe Biondi.

La ricerca della bilirubina nel sangue circolante ha assunto, in questi ultimi tempi, una notevole importanza, sia per il significato clinico della bilirubinemia, sia per i nuovi metodi di ricerca che ne hanno di molto semplificata la tecnica.

Fra questi metodi occupa il primo posto quello di Hiymans van den Bergh che poggia essenzialmente sulla diazoreazione dell'Ehrlich, e che, per alcune modalità di tecnica introdotte, permetterebbe, secondo l'autore afferma, di distinguere anche il meccanismo patogenetico di un ittero. Ciò, che se fosse da tutti confermato ed ammesso, avrebbe davvero una notevole importanza, sia dal lato scientifico, che da quello pratico; in quanto che, con tecnica facile, verrebbe offerto ad ogni medico, la possibilità di orientarsi nelle non facili diagnosi di itteri che spesso si presentano. Beneficio in vero non piccolo, a chi consideri gli svariati meccanismi patogenetici che conducono al sintoma ittero: esistono infatti, itteri per ostacolato deflusso nelle vie biliari (calcoli, tumori, infiammazioni), itteri per aumentata produzione di bile (policolico, pleiocromico), itteri per alterata funzionalità delle cellule epatiche, che immettono nelle vie sanguigne i prodotti che dovrebbero versare nelle vie biliari (ittero acatectico).

Comunque, in ogni ittero, il grado della ritenzione biliare nel siero di sangue è vario, poichè dai gradi minimi ed addirittura latenti si sale a quelli elevati di un ittero franco. Importa però molto conoscerne i gradi minimi e dosarne le intensità: ciò che si otterrebbe facilmente con la così detta reazione indiretta del van den Bergh, di agevole tecnica. Si aggiunge, infatti, ad un volume di siero di sangue, doppio volume di alcool a 96° e si separa, con la centrifugazione, il precipitato di albumine che si produce. Quindi si aspira un volume della miscela siero-alcoolica limpida, e vi si aggiunge in una provetta 0.30-0.40 cc. di reattivo di Ehrlich preparato al momento dell'uso, unendo 25 cc. di una soluzione contenente: acido solfanilico gr. 1, HCl concentrato cc. 15, acqua distillata cc. 1000 con 3/4 di cc. di una soluzione di nitrito di sodio al 0.50 per cento.

Quando la reazione è positiva, il liquido assume una tinta rossa d'intensità varia, perchè dal rosa pallido, va al rosso viola ed al violetto: essa è evidentissima e basta a produrla 0.5 cc. di siero.

Con questa reazione si segue facilmente il comportamento di un ittero, mercè determinazioni quantitative colorimetriche, sia paragonando con soluzione alcoolica di bilirubina pura, sia, come consiglia lo stesso van den Bergh, rapportando il colore ad una soluzione eterea di solfocianuro di ferro all'1 : 32.000 corrispondente alla soluzione di 1 : 200.000 di azobilirubina.

Durante le sue ricerche, il van den Bergh ebbe a notare, che mentre la bilirubina chimicamente pura e molti sieri normali e itterici, dànno la reazione solo dopo aggiunta di alcool — *reazione indiretta* — altri sieri itterici presentano la reazione dopo l'aggiunta del solo reattivo — *reazione diretta* —. La quale poi può aversi subito dopo l'aggiunta del reattivo, e al massimo, nei primi 30'' — *reazione diretta immediata* — ovvero in un tempo che varia da mezzo minuto a due ore — *reazione diretta ritardata* —.

Le modalità della reazione sono state confermate da tutti gli sperimentatori posteriori, i quali però non sono tutti di accordo circa l'interpretazione e le conclusioni tratte dal van den Bergh, poichè questi concluse, che la diazoreazione sul siero di sangue permette decidere se la bilirubinemia sia dovuta a ritenzione per ostacolato deflusso delle vie biliari, ovvero a malattia della cellula epatica, alterazione del sangue o aumentata biligenesi. Chiama pertanto itteri *statici* o *meccanici* quelli dovuti a ritenzione di bile già elaborata nel fegato, itteri *dinamici*, quelli in rapporto a turbe funzionali epatiche o ad aumentata bilirubinogenesi. I sieri degli itteri statici darebbero la reazione diretta immediata, quelli degli itteri dinamici darebbero quella ritardata. Tutti i sieri darebbero la reazione indiretta, grazie alla bilirubinemia fisiologica.

Fo notare per adesso, che nella concezione sugl'itteri, il van den Bergh, ammette le teorie di Abrami e Widal, circa la produzione della bile in organi diversi dal fegato, ma che oggi tende a prevalere l'opinione classica contraria; che anzi, si può dire, che la teoria del Widal è completamente esclusa al presente, ritenendosi da tutti che non si può concepire pigmento biliare senza cellula epatica. Il van den Bergh ammette pure che una modica quantità di bilirubina (bilirubinemia fisiologica) sia componente normale del sangue, cosa che non tutti i fisiologi accettano.

Giova intanto considerare il meccanismo della reazione diazoica.

Questa, secondo l'Ehrlich, per la bilirubina in soluzione alcoolica consisterebbe nella formazione di un azocolore in ambiente acido, o meglio (Orndorff e Teeple) di due azocolori, la monazo e disazo bilirubina, secondo che una molecola di bilirubina si lega con una o due molecole di sali di diazonio.

L'azobilirubina reagisce secondo le condizioni dell'ambiente in cui si trova, e cioè da rosso-rubino, in soluzione quasi neutra, si cangia in viola in ambiente acido, verde in ambiente alcalino.

Secondo lo stesso Ehrlich i prodotti di ossidazione della bilirubina non darebbero la reazione, che sarebbe intanto specifica della bilirubina. Essa inoltre è sensibilissima e permetterebbe riconoscere una colemia prima di qualunque altro segno; è quindi in generale da preferire alle altre reazioni, anche perchè con essa si può seguire il grado e le modificazioni di una bilirubinemia.

senza inconvenienti per l'ammalato essendo richiesto ben poco siero (ne basta infatti 0.5 di cc.).

Ma, il grande vero interesse della reazione del van den Bergh è dato dalle modalità di produzione (indiretta e diretta, immediata e ritardata) poichè esse permetterebbero diagnosticare la natura dell'ittero.

Circa la reazione indiretta, è interessante studiare l'importanza che ha l'alcool nel determinare la reazione.

Si è pensato che gli alcali creassero le condizioni di ambiente necessarie agli accoppiamenti diazoici, essendo noto che molti di questi avvengono solo in ambienti alcalini. E così il van den Bergh trovò altri corpi che favoriscono la reazione, fra cui una soluzione di soda caustica. Ma il Lepehne, usando la soluzione decinormale di soda non riuscì ad avere la reazione in casi di anemia perniciosa: sperimentò anche un'ampia serie di corpi, ma senza effetto. Il van den Bergh ha presentato poi un'altra ipotesi che vorrebbe spiegare ed interpretare non la sola reazione indiretta. Infatti, secondo la sua teoria, la bilirubina degli itteri dinamici, è legata ad elementi albuminoidei del siero, così da costituire aggregati bilirubino-proteici che solo determinate sostanze (alcool) possono infrangere. Si avrebbero due tipi di bilirubina, una libera e l'altra combinata, la prima darebbe la reazione diretta pronta ed immediata, la seconda, legata a corpi proteici del siero, per dare la reazione, deve essere da questi separata, ciò che può ottenersi *subito* mediante aggiunta di alcool (reazione indiretta) ovvero *lentamente* senza alcuna aggiunta (reazione diretta ritardata).

L'alcool, necessario per la reazione indiretta, può essere sostituito dall'acido acetico purissimo, come è stato proposto dal De Martini. Tale sostituzione è di grande utilità, poichè, oltre a semplificare la tecnica (si evita infatti la precipitazione di albumina, il centrifugamento, ecc.) si ottiene anche una reazione alquanto superiore per intensità, di quella che si ha coll'alcool.

Il Leschke sostiene che il differente comportamento della bilirubina di fronte alla diazoreazione sia dovuto a cause puramente colloido-fisiche e conforta la sua tesi con ricerche eseguite su liquidi cefalo-spinali xantocromici e risultati ottenuti mercè filtrazione attraverso membrane di collodio, particolarmente spesse, le quali lasciavano passare la bilirubina che dava la reazione diretta e trattenevano quella che dava la reazione indiretta. Più suggestivi, sono gli studi fatti su tale argomento, nella Clinica del Widal, da Brulé, Garban e Weissmann, i quali, applicando le conclusioni del Blankenhorn sulla dialisi della bilirubina del sangue, giungono alla conclusione che tra la rapidità della reazione diazoica, e la proprietà della bilirubina di passare le membrane colloidali esistono certamente dei rapporti, dipendenti e regolati, non dalla natura della ritenzione biliare, ma piuttosto dalla sua intensità.

Rosenthal e Meier, dopo i lavori della scuola di Chauffard, su ritenzione biliare e ipercolesterinemia, posero in rapporto l'aumento di colesterina nel sangue con i caratteri della ritenzione biliare; tanto più, che nell'ittero emolitico, in cui manca la reazione diretta immediata, il tasso di colesterina è normale.

Ed ispirandosi a tali principii, Thannhauser e Anderson aggiunsero acidi biliari e colesterina ad un siero di ittero emolitico, ma la reazione immediata mancò lo stesso; mentre, e ciò meraviglia di più, fatta la medesima aggiunta, a un siero che dava la reazione diretta pronta, videro che questa scompariva. Dovettero pertanto concludere che la bilirubina veniva sottratta all'accoppiamento diazoico dai sali biliari e dalla colesterina. Tali esperimenti pertanto sembrano essere contro l'ipotesi caldeggiata dal Sabatini, il quale senza dubbio è di coloro che più si sono appassionati all'argomento, e che ammette la partecipazione degli acidi biliari nel determinismo della reazione determinata negli itteri statici.

Da tale esposizione di fatti e di idee risulta evidente un diverso comportamento della bilirubina nel siero di sangue, di fronte alla reazione diazoica, e che sono state fatte svariate ipotesi di cui, alcune in collisione tra loro od opposte, altre per lo meno azzardate. Comunque, persuaso della importanza dell'argomento, ho creduto contribuire allo studio della reazione, sperimentandola largamente negli ammalati ricoverati nelle sale della clinica ed in parecchi di quelli che hanno frequentato l'ambulatorio.

Su quasi tutti i sieri, ho eseguito la reazione diretta immediata la cui lettura era fatta nei primi 30'' e la diretta ritardata, ed ho sperimentato la reazione indiretta, sia coll'alcool che con l'acido acetico, che, fin dalle prime volte mi si rivelò superiore all'alcool per sensibilità e per precisione di lettura. Eseguivo poi sempre la reazione del Wassermann per paragonarne l'esito al risultato della diazoreazione a causa della voluta azione distrofica della sifilide sul parenchima epatico.

In complesso, ho esaminato 64 campioni di siero, alcuni ripetute volte ed ho diviso i miei ammalati in gruppi.

In un primo gruppo, considero i sieri di individui senza precedenti anamnestici e senza dati clinici che facessero pensare a malattie epatiche per cui si poteva ritenere normale la funzione biligenetica. È questo il gruppo più numeroso di casi e che più ha richiamato la mia attenzione e il mio studio, ciò che mi permette di pensare diversamente dagli altri e di affacciare delle nuove ipotesi sulla reazione.

Gioverà molto considerare nella seguente tavola le reazioni eseguite in rapporto alle malattie più diverse.

N. d'ordine	DATA	Provenienza del siero	Wassermann	Diazo - Reaz. diretta		Diazo - Reaz. indiretta	
				Immediata	Ritardata	Con alcool	Con acido acetico
1	30-10-922	Bronchite cronica	negativa	negativa	negativa	negativa	negativa
2	30-10 922	Sifilide secondaria	positiva	»	»	»	»
3	3-11-922	Tubercolosi incipiente	negativa	»	»	»	»
4	5-11-922	Bronchite acuta	»	»	»	»	»
5	7-11-922	Siero luetico	positiva	»	»	»	leg. pos.
6	13-11-922	Miocardite compensata	negativa	»	»	»	»
7	13-11-922	Arteriosclerosi	»	»	»	»	»
8	13-11-922	Siero normale	»	»	»	leg. pos.	»
9	13-11-922	Siero luetico	positiva	»	»	negativa	»
10	17 11-922	Mialgia reumatica	non eseg.	non eseg.	non eseg.	»	negativa
11	17-11-922	Postumi pleurite	negativa	negativa	negativa	positiva	positiva
12	17-11-922	Stitichezza abituale	non eseg.	»	»	deb. pos.	»
13	17-11-922	Sifilide secondaria	positiva	»	»	positiva	»
14	20-11-922	Febbre melitense	negativa	»	»	deb. pos	»
15	20-11-922	Siero normale	»	»	»	negativa	»
16	24-11 922	Tubercolosi cavitaria	»	»	»	positiva	»
17	24-11-922	Sifilide costituzionale.	positiva	»	»	leg. pos.	»
18	4-12-922	Siero luetico	»	»	»	negativa	negativa
19	10-12-922	Malaria cronica	negativa	»	»	»	positiva
20	30-12 922	Siero normale	»	non eseg.	non eseg.	»	negativa
21	30-12-922	Siero normale.	»	negativa	negativa	negativa	»
22	6-1-923	Peritonite tubercolare	»	»	leg. pos.	positiva	positiv.ma
23	6-1-923	Malaria cronica	»	»	»	»	»
24	6-1 923	Gastropatia.	»	»	»	»	»
25	12-1-923	Ipotiroidismo	»	»	negativa	deb. pos.	»
26	12-1-923	Siero luetico	positiva	»	leg. pos.	leg. pos.	»
27	23-1-923	Carcinoma gastrico.	negativa	»	»	positiva	»
28	23-1-923	Nefrite interstiziale cronica . . .	»	»	negativa	leg. pos.	»
29	26-1-923	Siero luetico	positiva	»	»	negativa	negativa
30	8-2-923	Nefrite interstiziale	negativa	»	»	»	»
31	8-2-923	Siero luetico	positiva	»	»	»	leg. pos.
32	12-2-923	Miocardite cron. nefrite	negativa	»	leg. pos.	positiva	positiva
33	12-2-923	Infiltrazione apicale	»	»	negativa	negativa	negativa
34	12-2-923	Siero luetico	positiva	»	leg. pos.	positiva	positiva
35	12-2-923	Siero luetico	»	»	negativa	leg. pos.	»
36	13-2-923	Malaria cronica.	negativa	»	leg. pos.	positiva	»
37	3-3-923	Insufficienza aortica comp. . . .	»	»	»	»	»
38	3-3-923	Enterite tub. sifilide	positiva	»	negativa	leg. pos.	»
39	10-3-923	Bronco polmonite acuta	negativa	»	»	negativa	leg. pos.
40	13-3-923	Artritismo	»	»	»	»	»
41	21-11-922	Enterite tubercolare. Malaria . .	»	»	»	»	negativa
	12-1-923	Enterite tubercolare. Malaria . .	non eseg.	non eseg.	non eseg.	negativa	»

In tutti questi casi, la diazoreazione immediata diretta è stata costantemente negativa, quella ritardata leggermente positiva in nove pazienti.

Più interessanti sono i risultati della reazione indiretta sui sieri esaminati; poichè, contrariamente a quello che il van den Bergh ed altri sperimentatori affermano, io ho avuto, con la reazione indiretta, un numero di risultati negativi non indifferente, che per la prova eseguita con l'alcool ha raggiunto la cifra del 50 % (20 : 41) con l'acido acetico del 30 % (12 : 41). È questo un punto importante: che eventualmente confermato anche da altri e messo in rapporto ad altre particolarità della reazione diazoica potrà avvalorare diverse interpretazioni circa le basi della reazione.

In questi casi, come in tutti gli altri, la reazione indiretta eseguita con l'acido acetico mi si è rivelata di gran lunga superiore a quella con l'alcool, riuscendo la lettura dei risultati più facile per chiarezza ed intensità; vantaggi questi non piccoli che aggiunti alla tecnica semplificata dànno ragione all'affermazione del De Martino che dice « di possedere nell'acido acetico un reagente, che ci fornisce una intensità ed una rapidità di reazione massima, rispetto a tutte le altre sostanze finora sperimentate ».

Ed ora una considerazione circa i 12 sieri provenienti da luetici con reperto sierologico positivo. In essi, due volte la reazione diretta ritardata è stata leggermente positiva; la indiretta con alcool è stata sei volte positiva, quella con l'acido acetico nove volte. Pertanto, senza voler dare a questi dati un valore assoluto (perchè più numerosa dovrebbe essere la casistica) mi è lecito concludere per i casi da me trattati, che la sifilide, specie durante il periodo secondario, non esercita alcuna influenza sulla reazione di Van den Bergh; e ciò, probabilmente perchè in questo periodo il treponema non inficia, nella gran parte dei casi la funzionalità della cellula epatica. Nella tavola seguente presento alcuni casi di cardiopatie in periodo di scompenso, con urine urobilinuriche e lieve tinta subitterica dei tegumenti:

N. d'ordine	DATA	Provenienza del siero	Wassermann	Diazo - Reaz. diretta		Diazo - Reaz. indiretta	
				Immediata	Ritardata	Con alcool	Con acido acetico
42	30-12-922	Insuff. e stenosi mitralica	negativa	negativa	positiva	positiva	positiva
43	12-1-923	Morbo di Basedow scomp.	»	»	»	»	»
44	26-1-923	Arteriosclerosi scomp.	positiva	»	leg. pos.	»	positiv.ma
45	8-2-923	Insufficienza aortica	»	»	»	»	positiva
46	8-2-923	Miocardite scompensata	non eseg.	»	positiva	»	»

In nessuno di questi casi lo scompenso era tale da determinare la reazione diretta immediata. In tutti i sieri di questo gruppo, ho notato che la colorazione avvenuta dopo l'aggiunta del reattivo, è stata un po' diversa da quella tipica della reazione tendendo, verso il viola, mentre nel caso segnato col n. 46 il liquido delle provette si è colorato addirittura in giallo canario. Comunque, i risultati da me ottenuti concordano con quelli del Van den Bergh e degli altri osservatori. Resta però darne la spiegazione.

Il Van den Bergh ammette, che lo scompenso cardiaco di modico grado porti lieve disturbo nella nutrizione della cellula epatica; per cui si ha diminuzione della sua attività e ritenzione di bilirubina diversamente eliminata. Quando poi lo scompenso aumenta, si ha disturbo della canalizzazione epatica in seguito alla stasi venosa, forte lesione del fegato « probablement par suite d'embolies biliaires » per cui la reazione diviene, pronta e immediata.

Francamente non sono di questa opinione. Pur riconoscendo il valore e la importanza della reazione del Van den Bergh nella clinica, non credo logico applicarla fino alle estreme conseguenze, quando è *ancora lecita* la discussione circa il meccanismo patogenetico. E poi, una ostruzione per emboli biliari nel senso di Eppinger, tale da dare la reazione statica nel siero di sangue, male si accorda con l'aumento di bilirubina del succo duodenale e di stercobilina nelle feci, come avviene in questi casi; per cui mi sembra più corrispondente al vero ammettere che la reazione diazoica diventi pronta ed immediata in rapporto all'aumentata ritenzione biliare, su cui molto influisce il grado dello scompenso cardiaco.

Nulla poi vieta che la reazione diazoica segua anche le vicende della *qualità* della ritenzione biliare, poichè è innegabile la possibile produzione di un ittero pleiocromico per aumentata eritrocitosi.

Il seguente gruppo riguarda otto casi di ittero nettamente da ritenzione.

N. d'ordine	DATA	Provenienza del siero	Wassermann	Diazo - Reaz. diretta		Diazo - Reaz. indiretta	
				Immediata	Ritardata	Con alcool	Con acido acetico
47	28-10-922	Calcolosi bil. Ittero intenso . . .	negativa	positiva	—	positiva	positiva
48	21-11-922	Epatosplenomegalia da malaria. Ittero	»	reazione difasica	—	»	»
49	23-1-923	Ittero da colelitiasi.	non eseg.	positiva	—	»	»
50	15-2 923	Ittero da occlusione neoplastica del coledoco	negativa	»	—	»	»
51	3-3-923	Calcolosi. Ittero	»	»	—	»	non eseg.
52	3-3-923	Cancro dello stomaco. Metastasi epatica	positiva	»	—	»	positiva
53	26 3-923	Calçolosi con ittero	negativa	»	—	»	»
54	13-7-923	Cancro del pancreas ostruente il coledoco. Ittero metastasi epat.	»	»	—	non eseg.	»

Quasi tutte le diagnosi dei casi su esposti hanno avuto la conferma al tavolo operatorio o a quello anatomico.

Circa il tipo di reazione, questi sieri hanno reagito con la soluzione diazoica secondo il tipo di bilirubina da stasi, con una reazione immediata, cominciata nei primi 30'' a tinta rosso-Bordeaux. Nel caso segnato col n. 48 la reazione fu nettamente difasica secondo la denominazione del Feigl; però in tutti i casi mi parve che la reazione raggiungesse il suo massimo in un tempo che superava sempre i 30''. Ne acquistai la certezza con una prova semplice e

dimostrativa, eseguendo cioè la reazione diretta in due provette, contenenti uguali quantità dello stesso siero. Dopo 30'' (tempo massimo per la reazione diretta immediata) dall'avere immesso in una provetta il reattivo, ne aggiunsi uguale quantità alla seconda provetta, ed osservai se dopo altri 30'' le due provette avessero la medesima intensità di colorazione, come sarebbe dovuto essere: invece ebbi a notare sempre una differenza di colorazione più intensa nella prima provetta: e solo dopo tempo, diverso da caso a caso, il colorito diveniva di eguale tinta nelle due provette.

Messa così fuori discussione la realtà del fatto, spiegato dal Van den Bergh per l'esistenza in ogni ittero da occlusione di bilirubina dinamica al lato di quella statica, credo opportuno qualche osservazione, suggeritami dallo studio dell'argomento su un carattere differenziale attribuito alla bilirubina da stasi. Il Van den Bergh certo per spiegare la debole colorazione, indice di minore bilirubinemia, che si ha negli itteri statici con la reazione indiretta, dice che una grande quantità di pigmento biliare viene assorbito dal precipitato albuminoideo che si forma trattando con alcool un siero che dà la reazione diretta, mentre poco pigmento viene assorbito dal precipitato che si ha con i sieri che dànno solo la reazione indiretta.

Francamente, non si riesce a comprendere come mai, l'alcool che nei sieri di itteri dinamici rende libera la bilirubina, possa agire diversamente, fissando cioè la bilirubina al precipitato albuminoideo negli itteri statici: ad eguali cause debbono seguire uguali effetti. Del resto, anche il Sabatini, pure accettando quasi totalmente il concetto della reazione del Van den Bergh, ne combatte esaurientemente la interpretazione di questo punto; ed è strano che egli, pur tanto competente in materia, non si sia domandato la ragione della costante, notevole differenza d'intensità della reazione diretta ed indiretta degli itteri statici.

Tale differenza nella intensità di colorazione persiste anche quando la reazione indiretta è eseguita con l'acido acetico, col quale, giova ripeterlo, all'azione del reattivo diazotico non viene sottratta alcuna particella di siero. È lecito per tanto pensare, collegando tante cose, che la reazione indiretta sia funzione non della bilirubina, ma come in seguito dimostrerò, di un'altra sostanza: intendo parlare della urobilina.

Presento ora alcuni casi di cirrosi atrofica e di altre malattie epatiche:

N. d'ordine	DATA	Provenienza del siero	Wassermann	Diazo - Reaz. diretta		Diazo - Reaz. indiretta	
				Immediata	Ritardata	Con alcool	Con acido acetico
55	30-11-923	Ascesso epat. da ameba	negativa	negativa	negativa	negativa	positiva
56	24-2-923	Epatite luetica. Ittero lieve . . .	positiva	»	positiva	positiva	»
57	18-3-923	Malaria fine accesso	negativa	»	negativa	leg. pos.	»
58	22-5-923	Cirrosi atrofica	»	»	positiva	positiva	»
59	25-5-923	Cirrosi atrofica	positiva	»	»	»	»
60	30-5-923	Cirrosi atrofica	negativa	»	negativa	»	»
61	26-7-923	Cirrosi atrofica	»	»	positiva	»	»

Questo gruppo si presta a particolari considerazioni. Le reazioni da me eseguite sui sieri di questi ammalati, corrispondono nei risultati ottenuti, a quelli teorici della reazione diazoica in rapporto all'anatomia patologica delle diverse affezioni epatiche, sono però spesso in collisione con i risultati ottenuti da altri sperimentatori. Questa differenza, che in fondo è uniformità al vero anatomo-patologico, si spiega, a mio credere, con la importante circostanza d'aver potuto io esaminare gli ammalati in un periodo iniziale quasi della malattia; quando il sintoma ittero era del tutto assente, perciò in uno stato più fortunato di quello in cui si sono trovati gli altri osservatori, ai fini della reazione in esame.

Così mentre altri (Brulé, ecc.) trovarono nella cirrosi volgare una reazione diretta e pronta, variabile anzi col modificarsi della colemia, io, nei quattro casi di cirrosi (ad eccezione del terzo, ove anche la reazione ritardata è stata negativa) ho ricevuto risultati corrispondenti all'anatomia patologica della malattia. I pazienti invero, erano ai periodi iniziali del loro male: fegato ancora liscio e palpabile, assenza di colorito itterico sia pure alle mucose, urine urobilinuriche, liquido modico, ascitico, che nei primi tre casi, venne vuotato *per la prima volta,* contemporaneamente al prelievo di sangue. Ed anche sulle raccolte ascitiche che alle prove di laboratorio si manifestarono chiaramente essere trasudati, praticai la reazione del Van den Bergh ed ottenni due volte la reazione diretta ritardata leggermente positiva, quella indiretta, specie eseguita con l'acido acetico, sempre positivissima.

Anche corrispondenti all'anatomia patologica furono le reazioni riguardanti il caso di epatite luetica, con contemporanea presenza d'ittero lieve. Non mi è riuscito sperimentare la reazione sul siero di altri simili infermi, presentanti però ittero intenso, in modo da poter paragonare i risultati della reazione al grado della ritenzione biliare, per cui non intendo trarre da questo caso alcuna conclusione, tanto più che altri ottennero risultati diversi. Ma, non posso neanche accettare l'interpretazione del Meyer, secondo il quale nella sifilide e nelle malattie infettive, l'ittero è conseguenza di una alterazione tossica delle cellule epatiche per cui ha luogo necrosi cellulare, apertura di capillari biliari e formazione di trombi, donde stasi ed assorbimento di bile. Più logico appare al presente, invece di creare spiegazioni fantasiose, moltiplicare le osservazioni e mettersi nelle condizioni migliori per compierle, lasciando all'avvenire il cómpito delle conclusioni definitive.

In questo quinto ed ultimo specchietto presento i seguenti casi di ittero catarrale:

N. d'ordine	DATA	Provenienza del siero	Wassermann	Diazo - Reaz. diretta		Diazo - Reaz. indiretta	
				Immediata	Ritardata	Con alcool	Con acido acetico
62	10-11-922	Ittero catarrale	negativa	positiva	—	positiva	positiva
63	2 -12 922	Ittero catarrale	»	»	—	»	»
64	25 2-923	Ittero catarrale	»	»	—	»	»
	3 3 923	Ittero.	—	»	—	»	»
	26-3 923	Ittero.	—	negativa	positiva	»	»
	10 4 923	Ittero.	—	»	negativa	negativa	leg. pos.

Un complesso di favorevoli circostanze mi ha permesso eseguire sul siero del caso segnato col n. 64 gli esami riflettenti la diazoreazione ben quattro volte: al primo giungere nell'ospedale della paziente, dopo otto giorni di cure continue, malgrado le quali l'ittero persisteva intenso e le feci acoliche, e poi ad ittero quasi scomparso e completamente sparito l'ultima volta. E se i risultati ottenuti concordano con quelli di altri sperimentatori, presenza cioè della reazione diretta immediata nel periodo di stato della malattia (quando la colemia è alta) è lecito domandarsi:

« Se nell'ittero catarrale, malattia essenzialmente della cellula epatica, la « reazione diazoica è di tipo diverso da quello che teoricamente dovrebbe essere, « e se nel decorso della stessa malattia si ottengono con la reazione diazoica, « risultati che implicano per la natura dell'ittero, genesi diversa, qual valore « bisogna dare alla reazione diazoica? ».

Dico subito che la quistione impostata sull'ittero catarrale, riguarda anche i risultati ottenuti in altre affezioni epatiche, come nelle cirrosi, negli itteri tossici, nel fegato cardiaco, nel fegato grasso, nella sifilide epatica. Può quindi essa assurgere a questione di principio, poichè nel determinismo dell'ittero in queste malattie, essendo innegabile la lesione della cellula epatica, si dovrebbe sempre avere una reazione diazoica a tipo dinamico. Non starò a ripetere le poco convincenti interpretazioni create per spiegare la contradizione tra i fatti e la teoria, dirò solo delle prove sperimentali, che, a farla apposta, hanno dato risultati contrarii alla tesi dei propugnatori delle teorie del Van den Bergh. Così il Lepehne riprodusse in cavie e conigli i due tipi di ittero. Provocò l'ittero a tipo dinamico avvelenando i cani con toluendiammina, ma con sua grande sorpresa ebbe sviluppo di ittero a tipo statico; praticò ad altri animali la legatura del coledoco per avere il tipico ittero da stasi: eppure il tasso di bilirubina del sangue tardò molto ad aumentare e la reazione diazoica, *specie a principio* si mostrò ritardata.

Presso a poco uguali furono i risultati ottenuti da altri sperimentatori, per cui mi sembra più consono ai fatti l'opinione di quelli che dicono significare la reazione diazoica nelle sue varietà di immediata e ritardata non la natura dell'ittero, ma il grado della ritenzione biliare. Tanto più che nell'eseguire determinazioni quantitative col colorimetro di Hellige, ho notato che tra la quantità di bilirubina serica determinata dall'apparecchio e la prontezza ed intensità della reazione diazoica diretta esiste un rapporto costante, così come è costante il rapporto, messo in luce dai discepoli del Widal tra la rapidità della reazione e la dialisi della bilirubina.

Tale interpretazione della reazione del Van den Bergh, se toglie ad essa il primitivo grande interesse, la rende sempre preziosa in Clinica; poichè messa in rapporto ad altri dati forniti dalla Clinica e dal Laboratorio, essa, come nell'ultimo lavoro di Strauss, può assurgere ad importanza notevole nel campo diagnostico prognostico risultando sempre di grande utilità.

Vengo ora a dire il mio parere circa la reazione indiretta.

Questa, secondo le teorie del Van den Bergh starebbe a dimostrare l'esistenza della cosidetta bilirubina fisiologica nel sangue circolante, e per la

tecnica, sarebbe l'equivalente della reazione diretta ritardata, poichè con aggiunta dell'alcool si verrebbe ad attaccare ed infrangere notevolmente l'aggregato bilirubino-proteico che solo dopo poco tempo il reattivo aggiunto direttamente al siero riesce a spezzare. Ora, anche senza voler dare soverchio peso, ai molti casi del mio primo specchietto, in cui la reazione diretta è stata — almeno ad occhio nudo — completamente negativa, molti fisiologi negano la formazione extra-epatica dei pigmenti biliari, ciò che è la base della bilirubinemia fisiologica, la quale pertanto è battuta da tutte le recenti ricerche sia sperimentali che cliniche. Ed è tipico il caso di leucemia acuta riportato ultimamente dal Ghiron e confortato dall'autopsia, in cui malgrado la grande distruzione globulare e la notevole iperfunzionalità del sistema reticolo-endoteliale e delle cellule del Kupfer, mancavano nel sangue e nelle urine così come nei tessuti, presenza di pigmenti biliari, perchè le cellule epatiche erano in gran parte atrofiche o distrutte. Nè poi, ad una osservazione spassionata ed attenta riesce possibile considerare la reazione indiretta come l'equivalente di quella ritardata, poichè lo studio fatto da me ed altri sui sieri normali, ha sempre mostrato che la reazione ritardata è stata positiva ben di rado. E come nei sieri degli itteri statici ho dovuto notare la grande prevalenza della reazione diretta su quella indiretta, nei sieri normali o patologici, in cui ho avuto positiva la reazione ritardata, la reazione indiretta ha sempre assunto una tinta di maggiore intensità di colorazione. Tale diversità della colorazione dei sieri di fronte al reattivo diazoico ha per me una grande importanza e per la sua parte contribuisce a dimostrare che la reazione indiretta non è dovuta alla bilirubina, bensì ad un elemento normale del sangue circolante ad essa affine, vale a dire all'urobilina.

Non intendo addentrarmi nelle questioni che si agitano circa l'urobilina, sull'esistenza cioè di una urobilinuria fisiologica e di una patologica. Intendo solo ricordare la straordinaria affinità chimica esistente tra bilirubina ed urobilina che ha permesso nel passato tante teorie sulla patogenesi dell'urobilinuria come la teoria istogena e quella nefrogena, accanto alle quali bisogna considerare la teoria ematogena, e quelle più accreditate che fanno derivare l'urobilina sia dalla cellula epatica ammalata (Gubler Hayem) sia che ne ammettano esclusivamente l'origine intestinale (Gerhard V. Noorden).

Secondo noi, l'urobilina nella maggioranza dei casi di origine enterogena aumenta in circolo appena si manifesti, caso non molto raro, una qualsiasi insufficienza funzionale del fegato. Nulla vieta che l'urobilina venisse a trovarsi nella bile e difatti il Riva ne dimostrò la presenza nella cistifellea, così si spiega come la reazione indiretta sulla bile sia positiva. Essa però si svela difficilmente nel sangue in condizioni normali perchè legata alle albumine del plasma, dalle quali (Brulé) viene separata dopo la distruzione delle albumine: solo allora rende le reazioni chimiche caratteristiche; sotto questo punto di vista, la reazione diazoica indiretta sarebbe dunque di grande utilità.

Inoltre dallo studio comparativo fatto sulle urine degli individui a normale funzione epatica, non mi è stato mai possibile trovare positiva la reazione dei pigmenti biliari; solo la reazione della urobilina, fatta col reattivo di Olli-

viero mi è riuscita positiva nei casi in cui la reazione indiretta praticata con l'alcool sul siero di sangue era positiva.

Aggiungerò un'altra osservazione. Su alcuni sieri a reazione diazoica negativa, feci cadere previa alcalinizzazione qualche goccia di urina fortemente urobilinurica; ebbene immediatamente ebbi la caratteristica colorazione rossa.

Tutti questi fatti mi sembrano sufficienti a far considerare la reazione indiretta come dovuta alla urobilina. Tale spiegazione non urta alcune delle cose note sull'argomento, non obbliga ad ammettere concetti non da tutti ammessi, mentre ci rende ragione di fatti fino ad oggi non del tutto spiegati. La reazione diretta del Van den Bergh però, pur considerata sotto altro punto di vista, resta sempre di grande importanza ed è destinata a rendere sempre utili servigi, poichè, essa varrà più e meglio di ogni altro procedimento nello studio delle colemie, per la facilità di tecnica e per il poco fastidio dei pazienti, cosa che in Clinica ha molto valore.

Possiamo intanto concludere che:

1) La reazione di Hijmans Van den Bergh deve essere nettamente divisa nelle sue varietà di diretta ed indiretta, poichè:

a) la reazione diretta è specifica per la bilirubina;

b) la reazione indiretta svela l'urobilina.

2) La reazione diretta nelle sue forme di *immediata* e *ritardata* indica non la natura dell'ittero e quindi la specie della ritenzione biliare, ma il grado e l'intensità della bilirubinemia e della colemia.

3) L'uso dell'acido acetico per la reazione indiretta è, sotto tutti i punti di vista, da preferire all'uso dell'alcool.

BIBLIOGRAFIA.

EHRLICH. Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. 23, 1883.
ORNDORFF e TEEPLE. Festschrift f. Salkowski, Berlin 1904.
ZOIA. Rendic. R. Istituto Lombardo, fasc. 37, 1904.
EPPINGER. Die hepato-lienalen Erkrankungen, Berlin 1920.
HIJMANS VAN DEN BERGH. Presse Médicale, n. 45, 1921.
SABATINI. *Itteri statici e dinamici*. Il Policlinico. Sez. Medica, n. 10, 1922; Il Policlinico, Sez. Pratica, n. 26, 1922.
DE MARTINI. Riforma Medica, n. 14, 1922.
STRAUSS. Deutsche Medizinische Wochenschrift, n. 12, marzo 1923.
DE MICHELE e GRIPPI. Archivio di Patologia e clinica medica, marzo 1923
BRULÉ, GARBAN, WEISSMANN. La Presse Médicale, n. 91, 1922.
BRULÉ. *Recherches sur les ictères*. Masson, 1922.
BOLAFFI. Rivista critica di clinica medica, n. 4, 1923.
GHIRON MARIO. *Varietà cliniche della leucemia acuta*. Il Policlinico, Sez. Med., n. 7, 1923.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali (S). L. POZZI . ed *resp.*

Anno XXXI Roma, 1° Ottobre 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. M. Castex: *Sulla patogenesi della porpora emorragica Contributo clinico e anatomo-istologico.* — II. F. Rietti: *Sul trofoedema cronico di Meige.* — III. M. La Torre.: *Sulla genesi epatica di alcune sindromi anatomo-cliniche del corpo striato.*
NOTIZIA BIBLIOGRAFICA.

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Sulla patogenesi della porpora emorragica.
Contributo clinico e anatomo-istologico

del dott. Mariano Castex
Prof. Ordinario di Clinica Medica nella Università di Buenos-Aires

Non è nostro còmpito di trattare dettagliatamente lo studio delle diatesi emorragiche in genere e delle porpore emorragiche in particolare, che a nostro modo di vedere rappresentano una reazione *sui generis* dei tessuti che può essere determinata da molte e svariate cause solo in parte conosciute e il cui meccanismo di azione è ancora del tutto ignoto.

Le porpore si osservano in una infinità di stati morbosi a etiologia ignota, come pure come epifenomeno nel corso di affezioni svariate, nel periodo premortale rappresentando una complicazione che aggrava ancora più il decorso della malattia.

Classificazione. — Nel gruppo delle diatesi emorragiche le diverse scuole hanno distinto tipi clinici diversi:

La scuola francese (1) ha adottato da molti anni la classificazione di Thiebierge che non ha avuto modificazioni fondamentali fino ad ora. Secondo questa classificazione si dividono le porpore in due grandi gruppi: 1) Porpora primitiva o idiopatica che comprende la porpora reumatoide o esantematica (tossiemica) e la porpora infettiva o emorragica (a origine infettiva) e la porpora ecchimotica o malattia di Werloff (per infezione epatica).

2) Porpora secondaria o deuteropatica, che comprende la porpora da causa locale o meccanica e la porpora da causa generale (nervosa, infettiva, tossica e vascolare). In questo gruppo rientra anche la porpora sintomatica di emofilia. Questa classificazione francese è quella che più si adatta alla clinica pur avendo imperfezioni che dipendono principalmente dalla profonda oscurità che regna ancora sulla patogenesi delle porpore.

La scuola belga (2) separa gli stati emofiliaci dalla massima parte dei tipi di diatesi emorragica caratterizzati specialmente dal quadro clinico della porpora emorragica però accompagnata da sintomi accessori variabili nei singoli casi. Roskam di Liegi in un lavoro recente descrive due grandi gruppi di diatesi emorragiche: gli stati emofiliaci e le sindromi emogeniche, comprendendo in queste ultime la malattia di Werlhoff o porpora emorragica, la trombopenìa essenziale di Frank, la emogenìa di Emile Weill e le affezioni emorragiche similari.

Secondo Roskam queste sindromi emogeniche o le diverse porpore emorragiche non rappresentano nella loro essenza malattie delle piastrine, come sostengono la massima parte dei patologici e clinici: come aveva già sospettato Nolf con maggiore fervore il Roskam sostiene che in questa affezione si tratti di una endotelitis emorragica parziale a cui si deve il sintoma principale costituito fondamentalmente dalla maggior durata della emorragia.

La scuola tedesca (3) distingue quattro tipi principali, che rappresenterebbero forme morbose autonome.

1) L'Emofilìa, caratterizzata per lo più dall'ereditarietà con leggi particolari, dalla cronicità e dalla tendenza alle emorragie traumatiche e, dall'allungamento del tempo della coagulazione sanguigna e da un numero di piastrine normali.

2) La malattia di Werlhoff o morbus maculosus o porpora emorragica, a evoluzione spesso cronica, apirettica con emorragie cutanee e mucose spontanee con prolungamento della durata delle emorragie, con coagulazione sanguigna normale e diminuzione del numero delle piastrine (trombopenìa).

3) Porpora essenziale atrombopenica, porpora tipo Schoenlein-Henoch, porpora reumatica addominale, che spesso si inizia acutamente con carattere infettivo con emorragie cutanee, manifestazioni articolari, gastriche, intestinali e renali, con durata normale delle emorragie e del tempo di coagulazione e con numero di piastrine normale.

4) Avitaminosis, tipo Barlow e scorbuto, caratterizzata dalla etiologia e dalle alterazioni gengivali ed infine dalle emorragie dovute ad alterazioni vascolari con durata normale delle emorragie e del tempo di coagulazione.

In questa classificazione si dà unica importanza alle alterazioni sanguigne trascurando le manifestazioni cliniche.

Osservazione clinica ed osservazioni anatomiche future decideranno se si ha da mantenere tale classificazione, che oggi però la clinica non giustifica, giacchè quadri clinici identici possono presentarsi ora col tipo della porpora trombopenica, ora della porpora atrombopenica, ciò che induce a pensare con ragione che il quadro clinico non dipende da trombopenìa o da atrombopenìa, ma da altri fattori che sono sfuggiti all'analisi. Noi pensiamo che questa clas-

(2)

sificazione di Schultz è come le altre tedesche artificiale; infatti egli fa rientrare nel gruppo della porpora essenziale atrombopenica la malattia di Schoenlein o peliosi reumatica, che per noi non è che una sindrome clinica, che può presentarsi sia nella forma descritta da Schoenlein, che sotto altri tipi differenti: per esempio un reumatismo poliarticolare acuto a qualunque etiologia può essere seguito da una porpora, come pure qualunque altra diatesi emorragica, come lo scorbuto e l'emofilia possono essere seguiti da poliartrite.

Siccome ignoriamo l'essenza patogenetica della diatesi emorragica le classificazioni saranno sempre artificiali.

ETIOLOGIA. — Sulla etiologia della porpora emorragica regna molta anarchia giacchè la massima parte degli autori più autorevoli si sono occupati piuttosto del problema patogenetico, ciò che ha portato di conseguenza una vera pletora di teorie che contrasta colla povertà delle ricerche etiologiche.

La massima parte degli autori tendono a distinguere le porpore dal punto di vista etiologico in due grandi gruppi: la porpora essenziale e la forma sintomatica. In questo secondo gruppo si distinguono le forme dipendenti da una causa locale, o da malattie dei vari organi o sistemi (nervose, cardio-vascolari, sanguigne), inoltre le forme dipendenti da intossicazioni esogene o endogene: tra le esogene hanno importanza sopratutto i balsamici, il cloralio, l'arsenico, ecc.; tra le endogene si comprendono le forme dipendenti da affezioni del fegato o dei reni. Nel gruppo delle forme sintomatiche vanno infine comprese quelle secondarie a malattie infettive o a stati emofiliaci.

L'Hutinel (4) nel 1910 mise in evidenza l'importanza che avrebbe l'intossicazione intestinale nella genesi della porpora e ammette una partecipazione anche del fegato e del sistema nervoso, dando poca importanza alle alterazioni sanguigne. Non vi è dubbio che intossicazioni per prodotti chimici non di origine batterica possono determinare una porpora, come risulta dall'osservazione delle porpore determinate dalla intossicazione per ossido di carbonio, che è interpretata come dipendente da una azione diretta sui vasi sanguigni; in questi ultimi anni si sono pubblicati casi di porpora prodotti dal salvarsan e suoi succedanei. Recentemente il Lauze ha pubblicato due casi secondari alla ingestione medicamentosa di fenolftaleina (5).

L'origine infettiva di un gruppo di porpore è sufficientemente dimostrata da una serie di osservazioni antiche e recenti che dimostrano che qualunque infezione microbica è capace di determinare una porpora emorragica. Fra le ricerche più recenti citerò quelle di Ribierre, Hebert e Bloch (6) nel 1919 e quelle di Netter, Sabatier e Strauss (7) nel 1920 che hanno dimostrato che la infezione meningococcica senza meningite possa provocare il quadro clinico della porpora emorragica nelle sue svariate forme cliniche (Schoenlein, Henoch, ecc.).

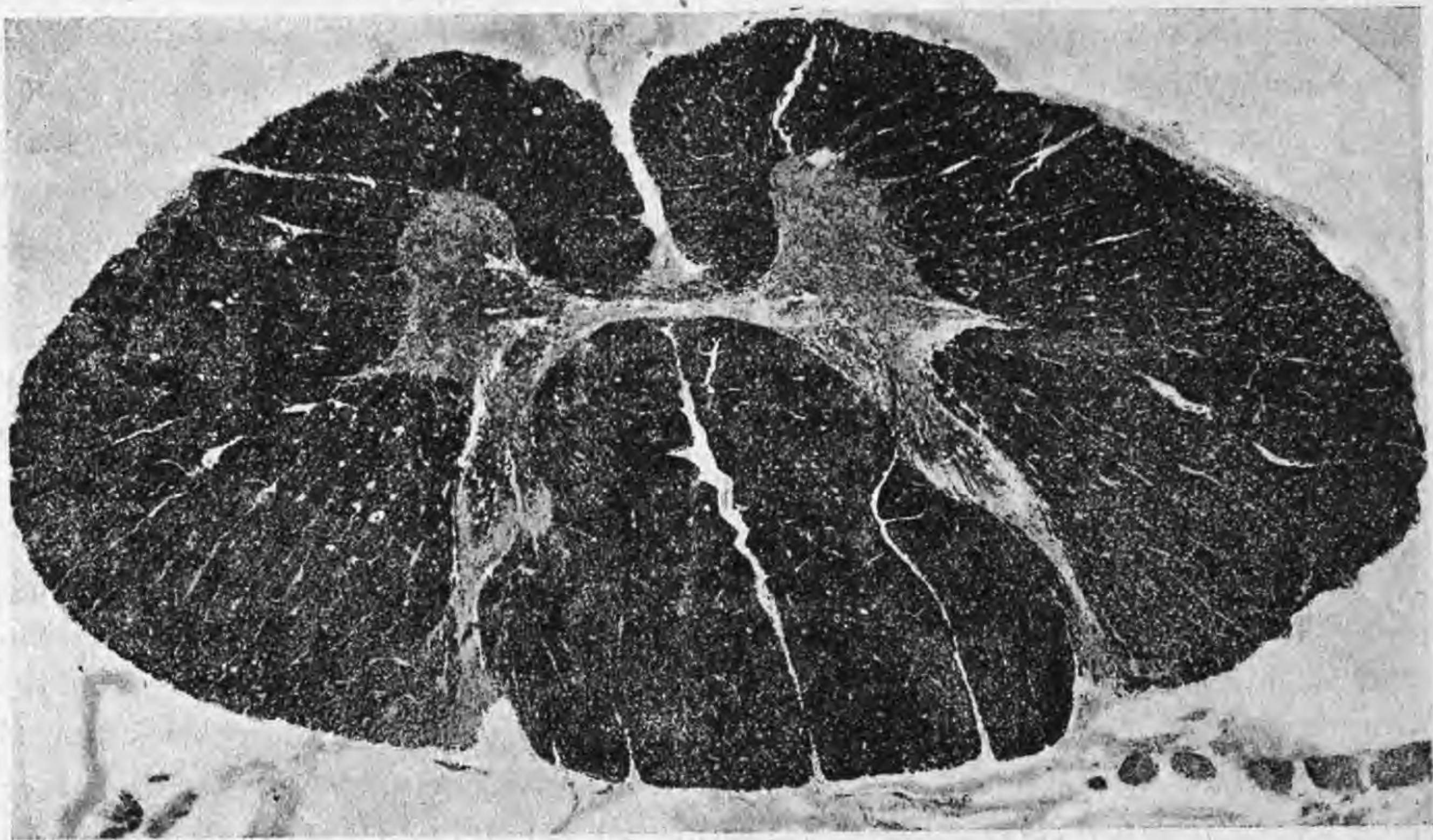
Stahl nel 1920 studiando la porpora nella febbre tifoide stabilì che per produrre la porpora sono necessari tre fattori:

1) L'alterazione della parete vascolare che rappresenta una *conditio sine qua non*.

2) La diminuzione del numero delle piastrine.

3) La diminuzione della coagulabilità e della viscosità sanguigna.

Dalle considerazioni suesposte sul fattore infettivo non può esistere più alcun dubbio.

Patogenesi. — Per quel che si riferisce alla patogenesi della porpora due sono le teorie fondamentali: la teoria vascolare-sanguigna e la teoria nervosa. Oggi la teoria vascolare-sanguigna è quella che gode il consenso quasi universale. Secondo essa i fattori principali in giuoco sono: 1) ipocoagulabilità sanguigna e mancanza di retrattibilità del coagulo (emofilia); 2) prolungamento della durata della emorragia e diminuzione della viscosità sanguigna (porpora emorragica); 3) diminuzione del numero delle piastrine: trombopenia (porpora emorragica); 4) alterazioni vascolari generalizzate con aumento della fragilità

I caso.

vascolare (endotelitis parcellaris emorragica di Roskam) — avitaminosis, scorbuto e malattia di Barlow, emofilia e porpora trombopenica.

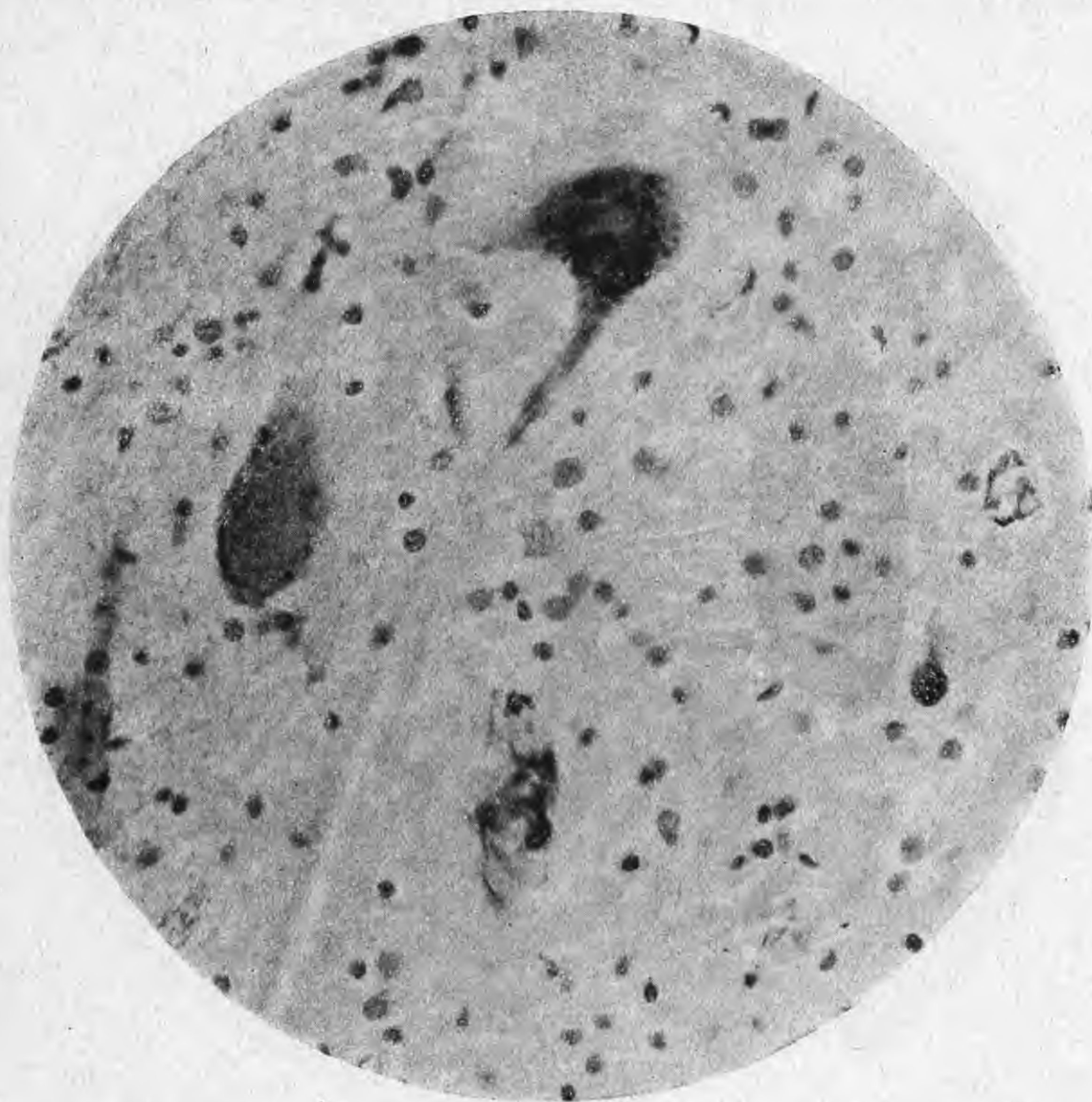
A dimostrazione dell'origine vascolare dei fatti emorragici citerò solo le esperienze di Ledingahm, Gottlieb e Bedson, su cui non mi diffondo (8).

Weill nel 1920 descrive le diatesi emorragiche come una discrasia plasmatica cronica e ammette come probabile fattore patogenetico una alterazione delle glandole endocrine. Alcuni autori e sopratutto Glandzmann pensano che nella origine infettiva forse interviene un fattore anafilattico, tanto più che nella malattia da siero si osserva talora una vera porpora.

Conviene ora diffonderci alquanto sulla teoria nervosa della porpora, teoria che è stata meno accettata nonostante che seri fatti sperimentali e clinici e anatomici siano in suo favore.

Ducastel nel 1883, nella sua classificazione delle porpore emorragiche distingueva un gruppo dipendente da lesioni del sistema nervoso. Hayem anche parla di una porpora nervosa o trofoneurotica. Thieberge condivide la sua opinione. Diversi osservatori hanno chiamato l'attenzione sulla frequente di-

stribuzione simmetrica della porpora; e in alcuni casi le macchie assumono una distribuzione caratteristica. Roger ha descritto una porpora metamerica; Ramond una porpora radicolare per intossicazione da salicilati; Delille due casi di porpora a topografia radicolare.

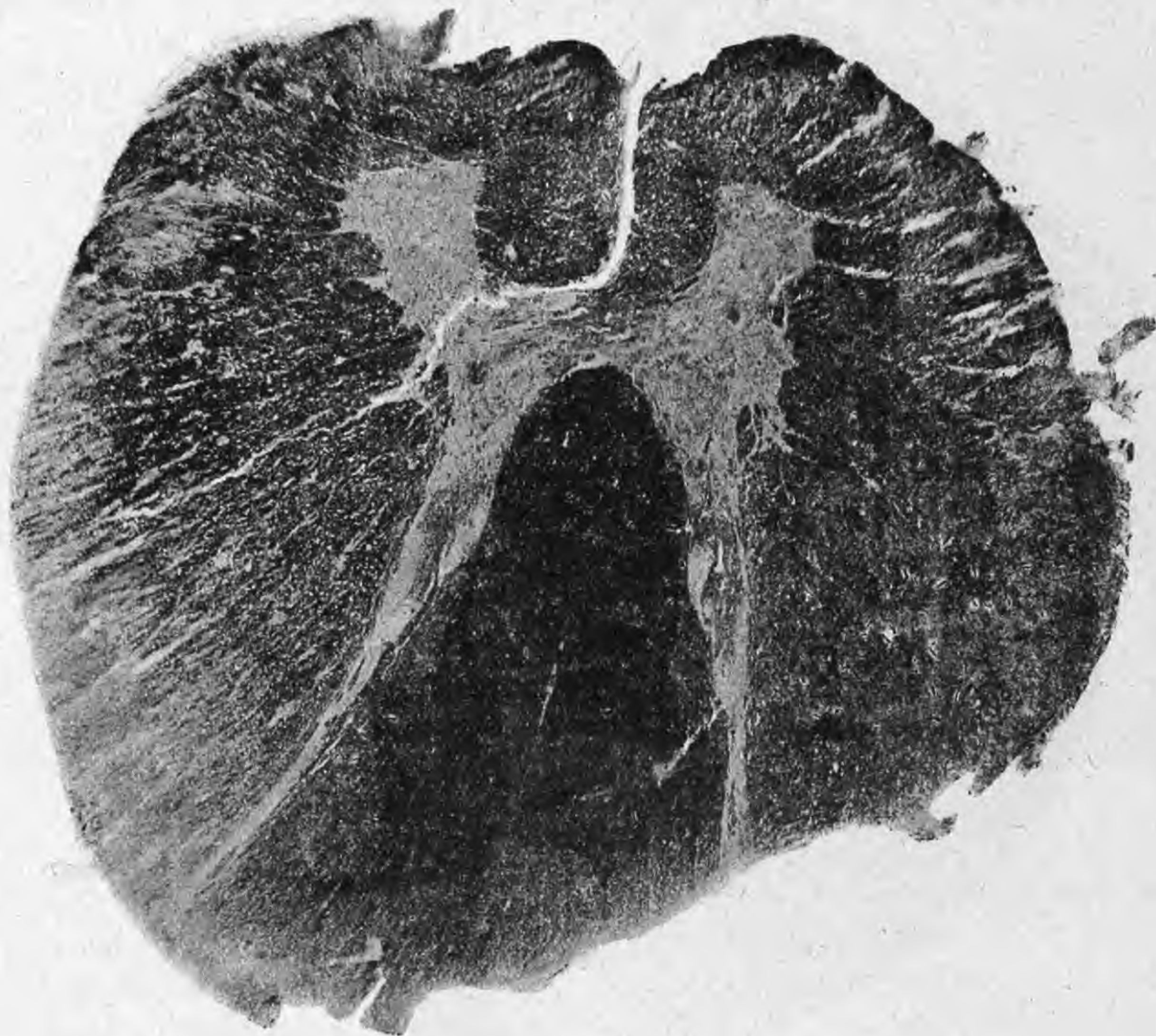
La porpora è stata osservata nel decorso di molte malattie nervose, in affezioni spinali, quali la mielite trasversa, il carcinoma metastatico delle vertebre, la sclerosi a placche, la meningite spinale, la tabe e la paralisi infantile. È stata inoltre constata in neuriti e nevralgie: sciatica e nevralgia del trige-

I CASO.

mino, sotto forma di ecchimosi lungo i nervi corrispondenti. Neuriti di origine alcoolica, ed erpes zoster. È stata descritta anche nella paralisi agitante, nella isteria e nella epilessia. Le emozioni sono state anche considerate come fattori importanti nella genesi della porpora e sono stati descritti casi di porpora emotiva e Borneville ha pubblicato un caso di porpora palpebrale consecutivo ad una paura.

Questo per quel che si riferisce ai fatti clinici; se noi passiamo a considerare i fatti anatomici e sperimentali troviamo che fin da molti anni il Faisans ha dato importanza ad una congestione diffusa delle corna posteriori del mi-

dollo, per il tipo clinico della porpora mielopatica descritta dal Couty, il quale anche avrebbe riscontrato alterazioni del simpatico.

A prova dell'importanza del sistema nervoso nella patogenesi della porpora il Berard e Roubier portano anche i risultati della puntura lombare nei casi di porpora e descrivono una linfocitosi sebbene questo argomento non prova nulla in favore della teoria nervosa.

Schiff, Vulpian e Brown-Sequard tentarono di produrre sperimentalmente la porpora mediante l'eccitazione del sistema nervoso centrale; ma le loro esperienze non approdarono a risultati decisivi. Mathieu e Gley stimolando i

II caso.

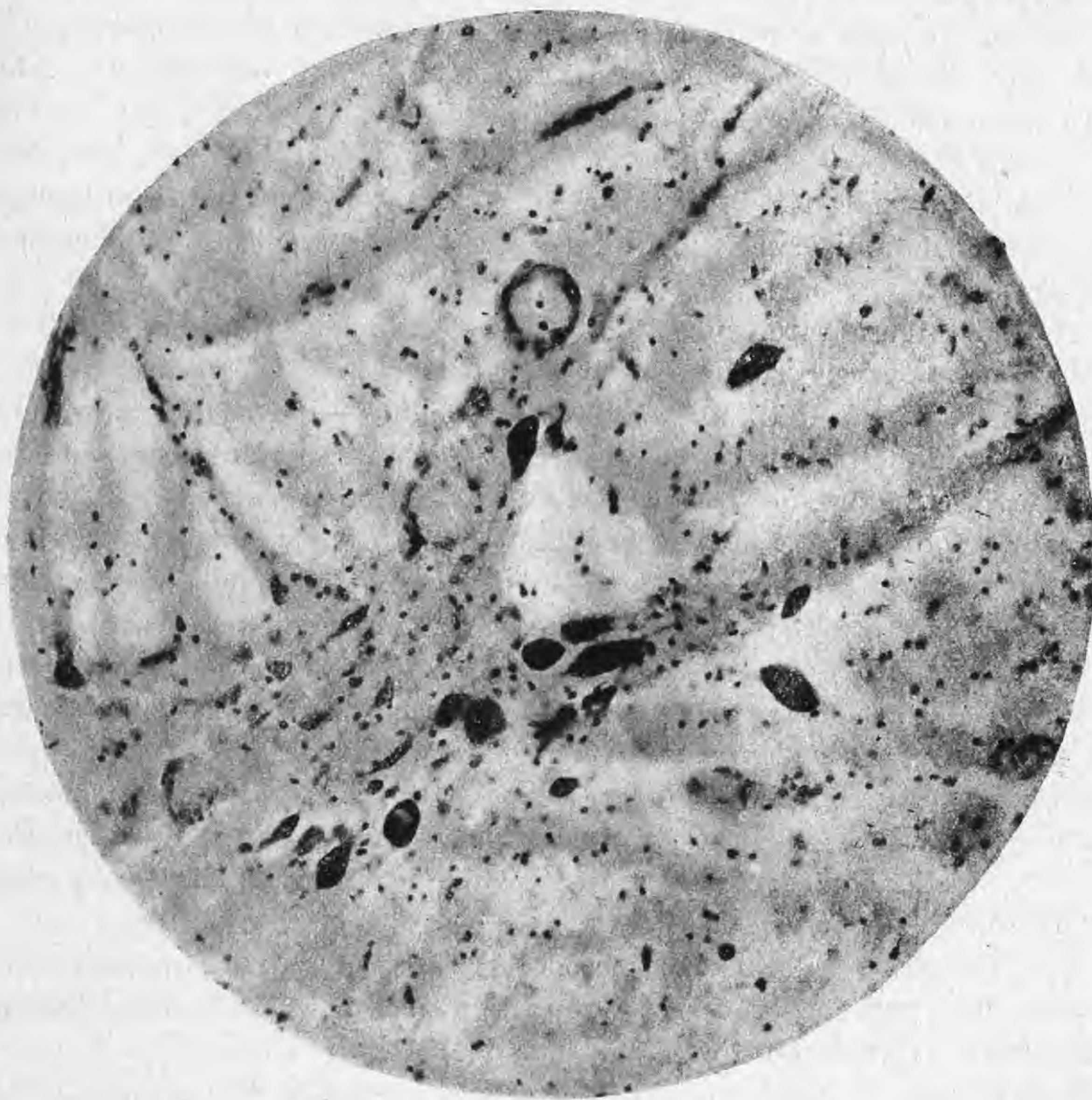
pneumogastrici ottennero una vasodilatazione cutanea che non ha alcuna rassomiglianza colla porpora.

Il Grenet (9) in una serie di esperienze fatte nel 1903-904-905 a Parigi riuscì a produrre sperimentalmente lesioni sul tipo della porpora, facendo iniezioni di sangue dei malati affetti da porpora nel sistema nervoso degli animali da esperimento.

In base ai risultati delle sue esperienze ammette che siano necessari tre fattori nella produzione della porpora; una lesione epatica, una lesione nervosa e una intossicazione, che agisca direttamente sul sistema nervoso: l'al-

terazione nervosa sarebbe la causa della distribuzione caratteristica e della sede cutanea della porpora.

Dal 1905 fino al 1919 non troviamo altri lavori sull'argomento: a questa epoca il Gordon (10), studiando anatomo-istologicamente il sistema nervoso nella porpora emorragica, riscontrò una intensa vacuolizzazione a livello del sistema nervoso centrale strettamente limitata alla sostanza grigia midollare.

Le considerazioni su esposte, accanto al dato clinico spesso da noi riscontrato della distribuzione simmetrica della porpora, ci hanno fatto sempre con-

II caso.

siderare la patogenesi nervosa con speciale interesse e sopratutto mettendola in rapporto con alterazioni dei centri vegetativi del midollo spinale e del diencefalo.

Questa concezione patogenetica ha avuto una brillante conferma nei reperti anatomo-patologici di due nostri pazienti che abbiamo potuto studiare accuratamente e di cui riferiremo in breve i risultati delle nostre osservazioni.

Nel primo caso si trattava di un paziente di 56 anni arteriosclerotico con una insufficienza cardiaca cronica che fu colpito da uno stato infettivo acuto

caratterizzato da una peliosi reumatica, concomitante ad una broncopolmonite. La molteplicità dei germi all'esame dell'espettorato non permetteva delle conclusioni etiologiche ben determinate.

La distribuzione delle chiazze emorragiche era nettamente radicolare sulle quattro estremità e sul tronco; giacchè accanto a zone libere esistevano fascie con chiazze emorragiche.

Nel secondo caso si trattava di una ipertensione, nefrite cronica con insufficienza cordis e pericardite brightica. Il paziente presentò nel periodo terminale una porpora tipica con distribuzione delle chiazze a tipo radicolare netto. Anche in questo caso si ebbe una complicazione bronchiale terminale.

Per quel che si riferisce ai reperti anatomici, uguali nei due casi, mi diffonderò alquanto.

A livello del tractus intermedius lateralis o nucleo simpatico laterale superiore che si estende dall'VIII segmento cervicale al terzo segmento lombare dei due lati e nelle diverse sezioni in serie esaminate e colorate col metodo di Niessl, si osserva:

1) Una intensa rarefazione cellulare con riduzione considerevole del numero delle cellule che costituiscono il nucleo simpatico laterale-superiore, accentuata diminuzione di volume delle scarse cellule esistenti a livello del nucleo simpatico laterale-superiore; eccentricità del nucleo nella massima parte delle cellule, retrazione del corpo cellulare, cromatolisi centrale con accumulo delle granulazioni cromatica nella periferia cellulare e diminuzione del numero dei prolungamenti dentritiche delle cellule che costituiscono il nucleo simpatico superiore-laterale; *in sintesi:* tutte le alterazioni che sono caratteristiche dello stato chiamato di sclerosi cellulare.

2) Vascolarizzazione esagerata delle corna posteriori della sostanza grigia midollare ben evidente nei preparati colorati all'ematossilina-eosina. Incipiente degenerazione ialina dei vasi con pareti ispessite della commissura grigia in prossimità del corno laterale (nucleo simpatico laterale superiore).

3) A livello del corno anteriore esistono cellule con caratteri normali vicino ad altre evidentemente alterate.

4) I preparati colorati col metodo di Spielmeyer rivelano una rarefazione delle fibre nei cordoni antero-laterali in prossimità del corno posteriore e della radice e corrispondente.

Riassumendo: in ambedue i casi lo studio istologico del midollo ha rivelato profonde alterazioni cellulari a livello del nucleo simpatico laterale superiore o nucleus intermedius lateralis in ambedue i lati e intense alterazioni vascolari a questo livello. Tali reperti anatomo-patologici contrastano colla integrità delle altre zone del sistema nervoso.

Dato che la zona colpita del midollo spinale è quella dei centri simpatici spinali che presiedono alle funzioni vegetative ai centri vasomotori e trofici vascolari, riteniamo che dette alterazioni debbono essere state decisive nella patogenesi della porpora emorragica dei nostri pazienti, regolando la sua topografia cutanea e rappresentando un argomento di grande valore in favore della patogenesi nervosa *simpatica* della porpora emorragica.

Oltre a questi due casi col controllo anatomico abbiamo fatto numerose

altre osservazioni di vari tipi di porpora in cui era evidente una distribuzione radicolare, che faceva propendere per l'origine nervosa.

Il concetto che ci siamo quindi formato dal punto di vista etiologico e patogenetico della porpora emorragica è il seguente: Dal punto di vista etiologico la porpora emorragica è in rapporto ad una intossicazione che può essere di origine infettiva, anafilattica, metabolica, chimica, ecc., che non è neutralizzata per una deficienza epatica, splenica, renale, o surrenale. Questa intossicazione è la *conditio sine qua non*. La caratteristica di tali sostanze tossiche è la loro elettività, elettività che osserviamo molto spesso nei veleni del sistema nervoso, come la farmacologia odierna ha dimostrato. È necessario però tenere in gran conto una predisposizione locale forse di origine diatesica come è comune per tutte le affezioni, sopratutto del sistema nervoso.

Questa elettività è evidente per alcuni veleni come l'ossido di carbonio. L'intossicazione per ossido di carbonio provoca nell'organismo umano un quadro clinico tipico di porpora emorragica. Si è attribuita la porpora ad una azione tossica elettiva sulla circolazione periferica; è un fatto noto che l'ossido di carbonio ha un'azione elettiva sul sistema striato e non è perciò illogico pensare ad un'azione elettiva sul diencefalo (dove risiedono i centri superiori del sistema vegetativo) e sui centri vegetativi del midollo spinale, che nella loro proprietà di rappresentare i centri trofici vascolari possono venire incriminati come causa della porpora emorragica.

Il salvarsan e il neosalvarsan, hanno prodotto nella loro applicazione terapeutica diatesi emorragiche vere, tradotte clinicamente dai diversi tipi di porpore emorragiche. Questo accidente fu descritto dapprima da Leredde e fu poi osservato da altri sifilografi. Rabut e Aury pubblicarono due casi mortali; Feroud e Wygdroh fecero uno studio molto lodevole della questione e Weill e Isch Wall studiano la questione accettando per questi accidenti la classificazione di Rabut e Oury, i quali li riuniscono in quattro gruppi secondo si tratti di piccole emorragie, di vere porpore, di porpore reumatoidi o di porpore acute gravi (11).

Per quello che si riferisce a la patogenesi di queste manifestazioni, gli autori dànno considerevole importanza allo stato epatico e ematico consigliando, per evitare quegli accidenti a volte mortali, praticare, prima di istituire il trattamento salvarsanico, l'esplorazione funzionale del fegato e lo studio completo del sangue. Non tengono conto affatto nè per la patogenesi, nè per la profilassi degli accidenti, il sistema nervoso vegetativo o simpatico, eppure osservazioni cliniche-anatomiche prese nella letteratura medica, inducono a pensare, nel probabile intervento del sistema nervoso centrale, nella patogenesi di detti accidenti.

Mentberger (12) nel 1913 menziona la encefalite emorragica postsalvarsanica in soggetto non sifilitico che era stato sottomesso al detto trattamento.

Herzog (13) in 1918 pubblica tre casi di morte per salvarsan, nei quali si trovò all'esame anatomico, encefalite e *mielite* emorragiche con focolaio, multipli emorragici e di ramollimento disseminati nell'encefalo, nei nuclei grigi centrali e nel *midollo* spinale.

Blanton (14) in 1919 pubblica quattro casi di morte per salvarsan, dei

quali uno con itterizia e degenerazione epatica e tre col quadro clinico e anatomico della encefalo-*mieliti emorragica*.

E non solo questi medicamenti sono stati incriminati come cause di porpora emorragica, ma vari altri.

Così, per esempio, il benzol determinante intossicazioni produce con relativa frequenza stati di porpora emorragica; recentemente Lauze (5) ha pubblicato due casi di porpora emorragica apparsi in seguito ad ingestione di fenolftaleina, e molti altri ancora.

Un'oscurità densa è segnata finora per quel che si riferisce al meccanismo patogenetico della porpora emorragica. Crediamo aver portato, colle nostre due osservazioni cliniche anatomiche, un contributo che servirà a rischiarare questo punto oscuro della clinica.

La distribuzione simmetrica così frequente nella porpora emorragica, osservata da altri e da noi in una infinità di casi, la constatazione fatta da Goodon, di profonda vacuolizzazione a livello della sostanza grigia dei centri nervosi in casi di porpora emorragica, e le nostre due osservazioni anatomiche, nei quali si sono constatate alterazioni cellulari intensissime a livello dei centri simpatici spinali, costituiscono elementi di notevole importanza, anche per mettere in evidenza la parte essenziale disimpegnata dai nuclei simpatici laterali superiori nella patogenesi della porpora emorragica.

La alterazione di questi centri può avvenire o per azione diretta dall'agente tossico: il neosalvarsan, per esempio, e forse per l'ossido di carbonio, o per le tossine microbiche nelle infezioni diverse, o per i veleni nelle autointossicazioni di fonte enterogena, sopratutto quando le linee di difesa dell'organismo sono compromesse nella loro azione difensiva e a questo rispetto hanno importanza capitale: il fegato, i reni, la milza e le capsule soprarenali, o può farsi indirettamente attraverso di uno stato anafilattico (porpora che suole accompagnare la malattia da siero).

L'alterazione, di origine tossica, dei centri vegetativi trofico-vascolari a livello del tractus intermedius lateralis, è quel che domina nella patogenesi della porpora emorragica, almeno nei nostri casi, dove l'esame dettagliato delle altre parti del sistema nervoso è stato negativo. Dal grado di alterazione esistente nei centri vegetativi trofico-vascolari del midollo spinale dipenderebbe l'intensità della porpora.

Dal fattore etiologico che determina questa lesione dei centri vegetativi spinali e dal grado di questa lesione dipende il pronostico di ogni caso di porpora.

A seconda che l'agente etiologico sia o no accessibile al trattamento, a seconda che le lesioni dei centri vegetativi spinali, trofico-vascolari, siano o no riparabili, sarà buono o cattivo il pronostico, essendo esso direttamente dipendente dai due fattori su accennati.

Come abbiamo già accennato ha notevole importanza lo stato dei centri vegetativi spinali, trofico-vascolari.

Se questi sono minorati nella loro organizzazione o resistenza, per fattori ereditari o costituzionali o acquisiti, i soggetti sono esposti più facilmente alla diatesi emorragica in generale.

L'avvenire dirà, mediante investigazioni appropriate se detti centri vegetativi intervengono o no, diretta o indirettamente nel determinismo dei diversi fenomeni che sono stati considerati finora come decisivi — erroneamente secondo noi — nella patogenesi delle diatesi emorragiche. Così, per esempio, per quel che si riferisce alla coagulazione sanguigna, alla durata della emorragia, al numero di ematoblasti, al trofismo della parete vascolare, ecc.

E per finire diremo che il trattamento delle porpore emorragiche deev essere prima di tutto e sopratutto etiologico. Si deve combattere con la massima energia possibile il fattore causale quando esso sia accessibile alla nostra indagine e alle nostre risorse terapeutiche. È nostro dovere in ogni caso di determinare la disintossicazione dell'organismo favorendo la diaforese, la diurese e la funzione intestinale.

Come « tonici nervosi » sogliono essere efficaci la chinina, la strionina e i lipoidi in generale. I sali di calcio, rimedio classico, agirebbero secondo noi, non per la loro eventuale influenza sulla coagulazione, ma per il loro valore antitossico, diuretico antisettico, ma sopratutto perchè diminuiscono la eccitabilità delle cellule nervose in generale e forse per questo meccanismo, aumentano e rinforzano la loro resistenza.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Berard et Roubier. Gazette des Hôpitaux, n. 137, 1907.

(2) Roskam. *Pathogénie de la prolongation des hémorragies dans les syndromes hémogéniques et dans l'hémophilie vraie.* Presse Médicale, n. 93, 21 novembre 1923, p. 972.

(3) Schultz W. *Pathogenese und Therapie der hämorrhagischen Diathesen,* 1923, p. 5.

(4) Hutinel. Gazette des Hôpitaux, n. 140, 8 Déc. 1910.

(5) Lauze. Bull. de la Soc. des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier, pag. 120, 1923.

(6) Ribierre, Hébert, Block. Annales des Médecine, 1919.

(7) Netter, Sabanier et Strauss. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1920.

(8) Schultz. Loc. cit., pag. 30.

(9) Grenet. Soc. de Biologie, 1903; Soc. Méd. des Hôp., 1904; Thèse de Paris, 1905.

(10) Gordon. *The central nervous system in purpura hemorragica.* Journal of nervous a. mental diseases, t. 50, p. 141.

(11) U. R. Castex, N. Romano, A. Camauer. Prensa Medica Argentina, 30 novembre 1923.

(12) Menberger. *Die Arsentherapie der Syphilis,* 1913.

(13) Herzog. *Drei Salvarsantodesfälle mit Encephalites u. Myelites haemorrhagica.* Münchener Mediz. Woch., 1919, Bd. 66, p. 1097.

(14) Blanton. *Four fatalitres followng Salvarsan.* Annals of Syphilis, 1919. vol. III, p. 648.

II.

Ospedale Civile di Ferrara
Sezione Medica e Laboratorio diretti dal prof. A. M. Luzzatto

Sul trofoedema cronico di Meige.

Dott. Fernando Rietti.

Il trofoedema cronico di Meige è una sindrome a sintomatologia bene conosciuta, ma a patogenesi ancora molto oscura: per questo fatto, per le difficoltà diagnostiche che la malattia presenta talora all'inizio, e per l'importanza di alcuni problemi generali di patologia ai quali si ricollega, è opportuno che i casi di trofoedema vengano esaminati con cura e resi noti; credo perciò di qualche interesse la pubblicazione delle storie cliniche di quattro malati, uno dei quali in particolare ha potuto essere studiato minutamente durante parecchi mesi. Il fatto che nel periodo di un anno siano venuti sotto la mia osservazione quattro casi di trofoedema, m'induce ad ammettere che questa malattia sia meno rara di quanto generalmente si ritiene: devo anzi notare, a tale proposito, che alle storie cliniche che mi dispongo a riferire potrei aggiungerne qualche altra, se non volessi limitarmi rigorosamente all'esposizione di quei casi nei quali la sintomatologia era bene evidente, e abbastanza univoca da permettere un giudizio diagnostico sicuro. Ho, tuttavia, l'impressione che forme lievi o fruste di trofoedema siano di rilievo non infrequente, ove si abbia cura di ricercarle con la dovuta attenzione: il che, del resto, è reso un po' difficile dalla circostanza che in questi casi si tratta di un'affezione la quale disturba poco o punto il malato, e perciò può anche fargli trascurare di consultare il medico.

Caso I. — R. P., di anni 27, tipografo, da Ferrara. Entra in Ospedale, nella sezione medica diretta dal prof. A. M. Luzzatto, il 28 settembre 1922. Riferisce che circa due mesi or sono ha cominciato a notare una tumefazione degli arti inferiori, dapprima localizzata ai piedi ed ai malleoli, poi estesa anche alle coscie; la tumefazione è più spiccata alla sera, ma non scompare mai interamente col riposo notturno; nessuna sensazione subiettiva, all'infuori di qualche «crampo» alle dita dei piedi nel periodo iniziale della malattia. Nei precedenti personali sono da rilevare soltanto un'infezione malarica contratta nel 1918 ad Aquileia, e una febbre tifoide, per la quale fu ricoverato in Ospedale dal 15 luglio al 7 agosto 1921. Quest'ultima malattia (che fu accertata anche mediante la siero-reazione di Widal, riuscita positiva all'1:400 per il bacillo del tifo) decorse senza complicazioni: in particolare, non fu mai riscontrato nulla a carico del cuore e dei reni (neppure semplice albuminuria), nè insorsero fatti di flebite agli arti inferiori. Per ciò che si riferisce alla anamnesi familiare del paziente, risulta che la madre morì per un tumore addominale, e che una sorella presentò in passato tumefazione degli arti inferiori, scomparsa poi rapidamente e spontaneamente; inoltre, sembra che sia ereditaria in famiglia una certa «nervosità».

Esame obbiettivo (per sommi capi). — Temperatura 36°.5; polso 80; respiro 12. Aspetto piuttosto gracile; piccoli gangli ai lati del collo; nulla di

notevole all'esame del cuore e dell'apparato respiratorio; colonna vertebrale normale, anche radiologicamente. All'esame degli organi addominali si rileva che il fegato deborda leggermente nelle profonde inspirazioni, e che è molle, liscio, indolente; inoltre, si palpa il polo inferiore del rene destro. Lingua patinosa; alvo regolare; appetito normale, e così pure il senso della sete. Esame del sistema nervoso: tutti i riflessi tendinei e cutanei, le varie sensibilità, la eccitabilità elettrica e muscolare, sono assolutamente normali: in una parola, non esiste alcun fatto degno di rilievo. Non dermografismo; non stria di Sergent; riflesso pilomotore normale; riflesso oculo-cardiaco debole (da 60 a 54 pulsazioni). Pressione arteriosa (Pachon): P. Mx. (metodo palpatorio) 75; P. Mn. (metodo oscillometrico) 40. Dei risultati di altre misurazioni di pressione, e in particolare di quelle eseguite agli arti inferiori, si dirà estesamente in seguito.

Il malato presenta un edema cospicuo degli arti inferiori, il quale va diminuendo dal collo del piede (le dita sono risparmiate) verso la radice della coscia, e finisce nettamente a livello delle pieghe inguinali e gluteo-femorali; esso persiste, sebbene attenuato, dopo dodici ore di riposo in letto; è molle, indolente, e conserva l'impronta del dito. La cute delle regioni edematose è di colorito e di consistenza normali. La temperatura è di circa un decimo di grado più elevata che agli arti superiori (1). Si avverte abbastanza bene il polso dell'arteria tibiale posteriore, ma non quello della pedidia; l'oscillazione del Pachon al malleolo è evidente specialmente dopo che si è allontanato con la compressione il liquido dell'edema. Non si nota edema dei genitali, nè sviluppo delle vene sottocutanee addominali.

Il peso corporeo è di kg. 51.200: in proporzione della statura dovrebbe essere di kg. 62.910 secondo la tabella di Bouchard; la percentuale di deficienza nella nutrizione generale è dunque di —18.61.

La formola antropometrica determinata secondo il metodo di Viola è la seguente:

N.°	*Misure*	*Reali*	*Gradi*
1.	Valore del tronco	21.6	—9
2.	» degli arti	121.5	—10
3.	» del torace	7.5	—5
4.	» addominale totale	14.1	—11
5.	» » superiore	5.3	—12
6.	» » inferiore	8.8	—10
7.	Altezza dello sterno	14.5	—7
8.	Diametro trasverso toracico	29	+5
9.	» antero-posteriore toracico	18	—10
10.	Xifo-epigastrica	13	—10
11.	Diametro trasverso ipocondriaco	24	—9
12.	» antero-posteriore ipocondriaco	17	—15
13.	Epigastro-pubica	20	—5
14.	Diametro trasverso del bacino	26	—10
	Arti.		
15.	Arto superiore al polso	50	—11.5
16.	» inferiore al malleolo	71.5	—9.5

(1) Non possedendo un dispositivo di aghi termoelettrici, ho eseguito le misurazioni della temperatura con un termometro a mercurio sensibile e debitamente controllato.

N.°	Misure	Reali	Gradi
—	—	—	—
	Misure composte.		
17.	Jugulo-pubica	47.5	—7
18.	Altezza addominale totale	33	—7
19.	Statura	160	—4.5

Misure del capo.

Cranio.

Circonferenza orizzontale	cm.	56
Semicirconferenza anteriore	»	28
» posteriore	»	28
Curva longitudinale (fronto-iniaca)	»	34
» trasversale (biauricolare)	»	31
Somma delle tre curve principali	»	121
Diametro antero-posteriore massimo	»	18
» trasverso (biparietale) massimo	»	16
Indice cefalico (*Broca*)	—	88.88
Diametro frontale massimo	cm.	13
» » minimo	»	11
Altezza della fronte	»	6.5

Faccia.

Altezza della faccia	cm.	11
Diametro bizigomatico	»	12
» bigonion	»	10
Distanza mento-auricolare a destra	»	16
» » » a sinistra	»	16
Angolo facciale	—	65

Misure degli arti edematosi.	*destra*	*sinistra*
Circonferenza della coscia a livello della piega inguinale	cm. 49	cm. 50
Circonferenza della coscia 10 cm. al di sopra della rotula	» 39.5	» 37.5
Circonferenza alla regione del ginocchio	» 33.5	» 33.5
Circonferenza della gamba 10 cm. al di sotto della rotula	» 35	» 35
Circonferenza bimalleolare	» 27	» 26.5

Dalle misure antropometriche e dall'esame dei così detti rapporti generali totali di Viola e Fici, risulta dunque che il paziente presenta una microsplancnia assoluta di 9° grado, e che, pur essendo abbastanza bene proporzionato, ha tendenza al tipo microsplancnico longilineo. Però egli non compendia in sè tutti gli attributi (assoluti e relativi) del tipo microsplancnico, come lo dimostra specialmente la lievissima eccedenza del valore del tronco su quello degli arti (brachischelia); è noto del resto dagli studi di Viola e di Pende che le varietà impure del tipo microsplancnico sono molto frequenti. Non insisto su questo punto, sul quale dovrò tornare a proposito dell'esame del sistema endocrino-simpatico del paziente; rileverò invece, tra le note speciali, la deficienza dell'addome rispetto al torace, lo slargamento del torace in senso trasversale, la deficienza dell'addome ipocondriaco sull'addome inferiore, l'eccedenza dell'epigastro-pubica sulla xifo-epigastrica, la lieve deficienza della statura. Il cranio è brachicefalo (euricefalo); la larghezza bizigomatica è notevole; invece al disotto degli zigomi la faccia è ristretta.

Esami complementari. Furono praticati numerosi esami chimici e microscopici delle urine raccolte ad ore e in condizioni diverse (durante il riposo e dopo la deambulazione prolungata, prima e dopo dei pasti, ecc.), ma non si riscontrò mai nulla di patologico. La quantità giornaliera delle urine oscillò sempre intorno ai 1500 cc.; non fu mai trovata la minima traccia di albumina, neppure adoperando i reattivi più sensibili (acido tricloroacetico, reattivo di Spiegler, ecc.); il tasso dei cloruri e dell'urea fu sempre normale; nel sedimento fu riscontrato soltanto qualche globulo bianco: mai cilindri, nè elementi renali, nè globuli rossi, nè lipoidi birifrangenti. Per completare i dati dell'esame delle urine, aggiungerò che l'indacano vi era contenuto in quantità normale, e che vi era assenza di zucchero, di acetone, di acido acetacetico, di pigmenti biliari, di urobilina; appena una traccia di urobilinogeno.

L'esame del sangue diede i seguenti risultati:

Emoglobina (Sahli), 90.
Globuli rossi, 4,800,000.
Valore globulare, 0.9.
Globuli bianchi, 6,000.
Rapporto, 1:800.

Nella formola leucocitaria risultò costantemente una diminuzione dei linfociti con aumento dei granulociti neutrofili: ecco, ad esempio, tre formole determinate a quindici giorni di distanza l'una dall'altra:

Polinucleati neutrofili	80.5 %	84 %	82 %
» eosinofili	1.5 %	1 %	1.5 %
Mononucleati grandi	8 %	2 %	5.5 %
Linfociti	7 %	12.3 %	10 %
Forme di passaggio	3 %	0.6 %	1 %

Reazione di Wassermann nel siero di sangue: negativa. Sieroreazione di Widal negativa per tifo e paratifi. Cutireazione alla tubercolina debolmente positiva. Prova della galattosuria alimentare negativa.

Esame oculare (dott. Monauni). Visus = 20/10; campi visivi piuttosto ristretti tanto per il bianco quanto per i colori, specialmente nel segmento esterno. Esame oftalmoscopico: leggiero scoloramento delle metà temporali delle papille, più evidente a destra. Tensione oculare al tonometro di Schiötz=20 mm. di mercurio in ambedue i bulbi oculari.

Di molte altre ricerche complementari e delle cure praticate viene riferito estesamente più innanzi.

Nell'ulteriore decorso l'edema aumentò abbastanza sensibilmente e divenne anche più duro (l'impronta del dito è meno conservata oggi che nel primo periodo della malattia); inoltre l'attenuazione prodotta dal riposo notturno diventò molto scarsa. Il colorito e la temperatura della cute degli arti inferiori non subirono alcuna modificazione in confronto dei primi esami.

***

Di fronte a questa sintomatologia si dovevano, com'è naturale, prendere in considerazione tutte quelle cause che potevano spiegare l'insorgenza di un edema coi caratteri e la localizzazione descritta.

Ch'esso fosse in dipendenza da cause locali, si poteva facilmente escludere, perchè non esistevano nè varici, nè fatti di flebite o di linfangioite, nè processi infettivi o tosso-infettivi a carico della cute, del cellulare sottocutaneo e delle guaine tendinee; gli arti edematosi erano indolenti anche alla pressione profonda. Una compressione per effetto di processi morbosi a carico degli organi addomino-pelvici non appariva in alcun modo verosimile: infatti, data la bilateralità dell'edema, si sarebbe dovuto pensare all'esistenza di una grossa

massa o di masse molteplici (tumori, cisti, ascessi, gangli ingrossati...) di cui non vi era assolutamente traccia all'esame dell'addome; senza contare che le ottime condizioni generali, tutti gli altri dati soggettivi ed obbiettivi, e il decorso stesso della malattia parlavano decisamente contro tale ipotesi.

Fu presa allora in considerazione la possibilità di un edema di origine cardiaca o renale. Ciò non appariva, veramente, molto probabile. Infatti, secondo Mackenzie (1), gli edemi dovuti ad indebolimento del cuore non si osservano mai in assenza di dilatazione cardiaca, e questa faceva difetto nel nostro paziente (clinicamente e radiologicamente); d'altra parte, come si è accennato, i ripetuti esami delle urine non avevano mai dato da rilevare nulla di patologico. Tuttavia, sapendosi come insufficienze funzionali del cuore o dei reni possano talvolta — specie agl'inizi — essere di difficile rilievo coi comuni metodi d'indagine, si ritenne necessario di ricorrere a mezzi di ricerca più sensibili e minuziosi.

I processi per valutare l'insufficiente attività cardiaca sono, com'è noto, assai numerosi (2): io mi sono limitato ad alcuni di quelli che più frequentemente ed utilmente vengono messi in opera, pur essendo anch'essi passibili di critiche (Mackenzie, Wenckebach, ecc.). È opportuno premettere che il malato non ebbe mai sensazioni angosciose nè iperalgesie precordiali; nè ebbe a notare diminuzione di efficienza di alcuna specie di fronte alle comuni esigenze della vita. La frequenza del polso, determinata allo stato di riposo e dopo cammino veloce in camera per un minuto, oppure dopo ripetute flessioni in avanti del tronco con le braccia verticalmente elevate, non si trovò modificata. Il malato, invitato a trattenere il respiro in media inspirazione, rimase in apnea per 30 secondi; dopo una serie di profonde respirazioni l'apnea volontaria potè durare un minuto. Con le prove di Martinet (statica e dinamica), nelle quali si tiene conto delle modificazioni provocate dallo sforzo corporeo nella frequenza del polso ed anche nella pressione arteriosa (massima e minima), si ebbero pure dati normali. Anche la nota manovra di Azoulay-Varisco, e il riflesso cardiaco di Abrams (dopo stimolazione della cute del precordio sia con colpi ripetuti, sia con polverizzazione di cloruro d'etile) fecero rilevare un comportamento del tutto normale della frequenza del polso e della pressione arteriosa. Infine, l'iniezione ipodermica di 1 milligr. di solfato di atropina determinò un regolare aumento del numero delle pulsazioni (cfr. più innanzi: prova della funzionalità del sistema endocrino-simpatico).

Per lo studio della funzionalità renale mi sono servito anzi tutto del metodo proposto da Strauss, e che consiste nel determinare il «potere di accomodazione» del rene con particolare riguardo all'eliminazione dell'acqua, del cloruro sodico e dell'urea in seguito ad un pasto di composizione determinata (3). I risultati sono esposti nella seguente tabella: essi corrispondono in tutto

(1) MACKENZIE. *Principii di diagnosi e di cura delle malattie di cuore*. Milano, Società Editrice Libraria, 1918.

(2) Cfr. C. MINERBI. *L'insufficienza cardiaca incipiente e i processi clinici per valutarla*. Firenze, Carpigiani & Zipoli, 1920.

(3) Cfr. per i dettagli H. STRAUSS. *Die Nephritiden*. 3ª ediz. (Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1920).

e per tutto ai valori fisiologici, se si eccettua che l'eliminazione dell'acqua è un po' più abbondante e prolungata che di norma; però Strauss stesso ammonisce che i singoli dati forniti dalla prova devono essere valutati soltanto in rapporto con gli altri dati della prova stessa e con quelli dell'esame generale del malato.

Ora		Quantità di urina in cc.	Peso specifico	Na Cl ‰	Urea ‰
6		260	1012	7.7	8.57
7		50	1012	9.9	12.85
(1000 cc. H_2O)					
8		150	1002	2.4	5.71
9	cc.	460	1001	0.5	2.85
10	1020	310	1002	2.1	5.71
11		100	1007	7.5	6.25
13		80	1014	9.3	12 —
15		130	1013	7.5	7.14
17		140	1011	6.8	6.85
19		60	1012	6.5	2.85
Quantità totale: 1740 cc.			minimo: 1001 massimo: 1014	minimo: 0.5 massimo: 9.9	minimo: 2.85 massimo: 12.85

Oltre alla prova di Strauss, furono eseguite le prove speciali raccomandate da Schlayer, e che si basano sull'eliminazione del joduro potassico e del lattosio: la comparsa nelle urine di queste sostanze, introdotte la prima per via orale e la seconda per iniezione intramuscolare, si verificò nei limiti normali.

Furono inoltre determinati: il tasso ureico del siero, che risultò di gr. 0.34 ‰; la costante di Ambard (1), che fu trovata uguale a 0.07; il tasso dei cloruri del siero (col metodo di Bang modificato da Diena) (2), che risultò di gr. 5.97 ‰: tutte cifre, come si vede, assolutamente normali.

Infine, sottoposto il paziente a diete con vario contenuto di cloruro sodico, non si potè osservare quella proporzione fra intensità dell'edema e contenuto in Na Cl dell'alimentazione, che specialmente gli autori francesi considerano come abituale nelle lesioni renali di media intensità (cfr. il trattato di Ambard (3).

(1) Nel determinare la costante di AMBARD, la quantità di urina delle 24 ore fu, secondo il consiglio di SCHIROKAUER (*Zschr. f. Urol.*, pag. 384, 1921) e di DEIST (*Klin. Wochenschr.*, n. 20, 1923), misurata effettivamente, oltre che calcolata in base alla quantità emessa nel corso dell'esperienza, secondo il metodo originale di AMBARD: però le due cifre non furono trovate sensibilmente diverse.

(2) *Policlinico*, Sez. Med., fasc. 5°, 1923. A proposito del tasso della cloruremia, ricorderò che le cifre date come normali dai varî autori oscillano entro limiti abbastanza notevoli: 5.20-6.60 ‰ (PRUCHE); 5 ‰ (LAMBLING); 5.80 ‰ (HÖBER); 6.70 ‰ (CASTAIGNE); 5-6 ‰ (HIRSCHFELD, NAEGELI); 5.60-6.15 ‰ (v. MONAKOW); 5.60 ‰ (FR. MÜLLER). Alcuni autori danno il tasso della cloremia: AMBARD crede normali cifre fra 3.39-3.95 ‰ (= gr. 5.58-6.51 ‰ di NaCl); SCHMIDT ammette il 3.56-3.65 ‰ (= 5.84-6 ‰ di NaCl).

(3) Non è qui naturalmente il caso di discutere, se l'azione sugli edemi dipenda dall'anione Cl, oppure — come alcuni oggi sostengono — dal catione Na che avrebbe un'azione idropigena (il potassio agirebbe invece disidratando). (Cfr. FALTA. Wien. Arch. f. inn. Med., vol. V, fasc. 2-3, 1923).

In base a tutte le ricerche sopra esposte, restano dunque confermati gli altri dati dell'esame obbiettivo, nel senso di escludere un edema di origine cardiaca o renale.

Non credo necessario di spendere molte parole per eliminare le ipotesi dell'edema discrasico o cachettico, dell'edema reumatico ed artritico, dell'edema indurativo sifilitico, degli edemi della cirrosi e di altre malattie epatiche, della gotta, delle nevriti, delle affezioni organiche del sistema nervoso (paraplegia, siringomielia, encefalite epidemica, ecc.), dell'edema catatonico di Dide...: ipotesi che non troverebbero la minima giustificazione nella sintomatologia presentata dal malato.

È opportuno di accennare che il paziente lavorava in una tipografia, sebbene non maneggiasse direttamente i caratteri tipografici. Anche in un caso analogo al mio, descritto da Garin, si aveva lo stesso fatto; e al pari di Garin credo di poter escludere l'eventualità di un'intossicazione saturnina, per l'assoluta mancanza di ogni sintomo anche lieve (clinico ed ematologico) dell'avvelenamento cronico da piombo: mancava anche la debolezza dei muscoli estensori, su cui ha richiamato di recente l'attenzione Teleky (1). Ricorderò pure che gli edemi di origine tossica sono estremamente rari, e, per quanto mi risulta, i pochi casi finora descritti non hanno rapporto con l'avvelenamento da piombo: si tratta sopra tutto di « edemi alcoolici » (2) e di edemi secondari ad intossicazione acuta da solfuro di carbonio (3).

La topografia strettamente limitata agli arti inferiori differenziava facilmente la sindrome osservata nel mio caso dal mixedema, nel quale la tumefazione è diffusa, molto accentuata al volto (faccia « di luna piena »), ed estesa anche agli arti superiori ed al tronco; inoltre, mancavano i sintomi generali caratteristici del mixedema (apatia, turbe intellettuali, ecc.).

Non era certamente il caso di supporre una forma idropica di beri-beri (malattia, d'altronde eccezionale in Europa), per la mancanza dell'idrope delle sierose, dei sintomi generali, dell'anemia, della linfocitosi, ecc. Tuttavia, sapendosi che la deficienza nell'alimentazione di vitamina B (antiberiberica) — ed anche di vitamina A (antirachitica) (4) — può avere importanza nel determinismo di alcuni edemi, si volle conoscere nei suoi dettagli l'alimentazione abituale del paziente: risultò trattarsi di una dieta mista, del tutto normale. Ciò permise anche di escludere quella forma di edema da fame che è nota specialmente per le osservazioni fatte durante l'ultima guerra, e ch'è in rapporto con una nutrizione ad un tempo unilaterale e insufficiente.

Sebbene l'aumento di volume e la deformazione degli arti inferiori del malato non potessero, a rigore, chiamarsi elefantiaci (mancava il così detto aspetto di pantalone di zuavo), si pensò anche alle varie forme dell'elefantiasi. Com'è noto, una di queste (frequente nei tropici, estremamente rara nei nostri

---

(1) Klin. Wochenschr., n. 19, 1923.
(2) Drummond. Brit. Med. Journ., pag. 790, 1897.
(3) Mathieu. Soc. méd. d. Hôp. d. Paris, 8, VII, 1898. (Semaine médicale, p. 308, 1898).
(4) Mac Carrison, cit. da Funk. *Die Vitamine.* 2ª ediz. (München-Wiesbaden, Bergmann, 1922).

paesi) viene messa in rapporto con la filariasi (1): tale forma potè facilmente venire esclusa (non varici linfatiche, non embrioni di filaria nel sangue nè eosinofilia, non soggiorno in paesi caldi, ecc.). Quanto alla così detta *elephantiasis nostras*, essa è per lo più in rapporto con infezioni (specie streptococciche) o con fatti di stasi linfatica secondari ad estirpazione di gangli linfatici inguinali, a trombosi, tumori, ecc. (2): tutte circostanze che, come si è visto, non erano nemmeno sospettabili nel caso in questione. Di altre forme classificate come *elephantiasis nostras*, ma che rientrano nel capitolo del trofoedema, avrò occasione di parlare in seguito.

Recentemente il Mendel ha richiamato l'attenzione sopra un edema cutaneo speciale, riferibile, a quanto pare, ad un alterato ricambio — sopra tutto del cloruro sodico — nella cute stessa: *oedema cutis proprium*. Questo edema è però diffuso con intensità quasi uguale a tutta la superficie cutanea, e suole manifestarsi in individui fra i 45 e i 65 anni, alla stessa guisa degli edemi della così detta *myodegeneratio cordis* di Eppinger, che è molto simile alla sindrome illustrata da Mendel. Ma nel nostro paziente, a parte anche la giovane età, vi era la netta localizzazione dell'edema agli arti inferiori; sicchè di un *oedema cutis proprium* non poteva certamente trattarsi.

Eliminate tutte le molteplici cause suddette, non restava, evidentemente, che ricercare se i disturbi presentati dal paziente potessero rientrare nel quadro degli edemi « neurotici » o « neuropatici » in senso lato (edemi essenziali di Dejerine) (3). Com'è noto, sotto questa denominazione si sono comprese forme assai diverse dal punto di vista morfologico e patogenetico: tra le quali però, come fa notare Bolten, sono numerosi gl'intrecci ed i passaggi, sì che la loro netta differenziazione non riesce sempre agevole. Ricorderò anzi tutto i così detti edemi isterici, che sono stati oggetto di numerose e vivaci discussioni; nel nostro caso si sarebbe potuto pensare all'edema bianco di Sydenham, perchè il colorito costantemente normale della cute escludeva senz'altro l'edema

(1) È notevole tuttavia che alcuni lavori recentissimi di medicina tropicale mettono in dubbio o addirittura negano tale rapporto. Così il BLACKLOCK (Ann. of trop. med. and parasit., vol. 16, n. 2, 1922), dice che dalle sue ricerche non risulta una relazione tra le filarie e i così detti segni di filariasi (tumefazione delle ghiandole linfatiche, elefantiasi, ecc.). Il RUIZ-ARNAU (Amer. Journ. of trop. med., vol. II, n. 2, 1922) ammette che primitivamente si determini, per effetto del clima caldo umido, una linfoectasia primitiva igrotermica, dovuta ad insufficienza funzionale delle fibre liscie dei linfatici; e che questa condizione favorisca poi la localizzazione delle filarie. Vi è, insomma, una tendenza a ricondurre, patogeneticamente, l'elefantiasi tropicale tra le affezioni primitivamente non parassitarie del sistema linfatico. È noto, del resto, che anche altri sintomi i quali vengono messi generalmente in rapporto con le filarie, p. es. la chiluria, possono riscontrarsi all'infuori della filariasi (cfr. GABBI, Policlinico, Sez. Med., fasc. 9, 1904; MURRI, *Sopra un caso di chiluria nostrale - Lezioni di Clinica medica*, Milano, Soc. Ed. Libr., 1908); si veda anche l'interessante osservazione di TEZNER (Mschr. f. Kinderhlk., vol. XXIII, fascicolo 3, 1922), di elefantiasi non tropicale associata a chiluria transitoria.

(2) Cfr. RADAELI, *Diagnostica delle malattie cutanee*. Milano, Vallardi, 1919; GIORDANO, Rif. med., n. 38, 1923.

(3) Credo interessante ricordare che sugli *edemi essenziali* hanno scritto anche GALVAGNI e MAZZOTTI (Giorn. intern. d. Sc. med., a. XI, 1889), mettendo in particolare rilievo l'importanza dell'elemento vasomotorio; parecchi concetti esposti in questo studio conservano ancora oggi il loro pieno valore.

bleu di Charcot: sembra del resto che la distinzione tra edema bianco ed edema bleu abbia un valore puramente descrittivo (Cassirer, Kehrer). Secondo Kehrer (al quale si deve un recente studio molto accurato dell'argomento) si possono distinguere fra i così detti edemi isterici: forme dovute ad artefatto o a simulazione; forme secondarie a traumi o lesioni locali (fratture, contusioni, distorsioni, ecc.), molte delle quali rientrano nel quadro della così detta malattia di Secretan; e vere forme psicogene, la cui esistenza pare indubbia, pur essendo assai verosimile che esista in tali casi anche una disposizione costituzionale a base endocrino-simpatica. Nel nostro paziente si poteva anzi tutto escludere con ogni sicurezza la simulazione, anche per la mancanza dei segni di compressione; non vi era alcun dato obbiettivo nè anamnestico di traumi o lesioni locali; non erano precedute emozioni intense; infine, non si riscontravano veri e propri segni d'isterismo (non si può dare gran valore al lieve restringimento del campo visivo), ma unicamente ciò che si suole chiamare un temperamento nervoso. La sintomatologia osservata non era, del resto, quella degli edemi isterici: infatti, tali edemi sono per lo più localizzati a un arto solo (o, se più arti sono colpiti, si tratta in generale del braccio e della gamba dello stesso lato); inoltre, essi sono quasi sempre preceduti o accompagnati — specialmente nel primo stadio — da dolori, paralgesie, turbe superficiali o profonde della sensibilità; infine, nella maggior parte dei casi sono concomitanti o consecutivi a paralisi o a contratture isteriche. In queste forme è anche caratteristica la variabilità della tumefazione, che si modifica per effetto di emozioni, ecc. (Bolten). È dunque evidente che la diagnosi di edema isterico non poteva nel nostro caso apparire giustificata.

Gli edemi così detti vasomotori (che si confondono, in parte, con gli edemi isterici) comprendono pure forme svariate: edemi da ipersensibilità vasomotoria ad un forte stimolo di freddo; edemi fugaci, di cui è specialmente nota la forma descritta da Quincke, e che sembrano essere in molti casi la manifestazione di uno shock anafilattico, o più genericamente di uno shock colloidoclasico (1); infine, edemi cronici, che furono descritti in passato con nomi svariati (edema distrofico, edema segmentario, mixedema localizzato, pseudoelefantiasi neuro-artritica, ecc.), ma che, dopo i lavori fondamentali di Henry Meige, vengono designati col termine unico di trofoedema cronico.

---

(1) In un caso di edema di Quincke, descritto recentemente da TURRETTINI (Bull. et Mém. d. l. Soc. méd. d. Hôp. d. Paris, n. 17, 1922), era dimostrabile la sensibilizzazione al pane ed ai farinacei (comparsa dell'edema dopo la ingestione di quantità anche piccole di pane o di farinacei, forte cutireazione con l'estratto di pane, crisi emoclasica provocabile col pane); forme analoghe di origine alimentare furono descritte anche negli animali (cfr. l'interessante articolo di PHILLIPS, Journ. of the Amer. Med. Ass., vol. LXXVIII, n. 7, 1922). È interessante rilevare che la causa sufficiente allo stabilirsi di una sensibilizzazione anafilattica di origine alimentare — e di uno stato anafilattico in genere — può essere rappresentata, secondo ricerche sperimentali di SPADOLINI, da lesioni organiche o funzionali del sistema nervoso autonomo; d'altra parte è noto che la «diatesi colloidoclasica» si riconnette spesso a turbe endocrino-simpatiche. (Cfr. WIDAL, ABRAMI et DE GENNES, Presse médic., n. 36, 1922). Non è poi inutile di ricordare che l'edema può far parte del quadro dell'anafilassi da siero. Per i rapporti fra edema e choc emoclasico si vedano anche: LE CALVÉ (Comp.-rend. Acad. de Médec., Paris, 2 e 15 novembre 1921); EBBECKE (Klin. Wochenschr., n. 37-38, 1923).

È evidente che gli edemi da freddo e gli edemi transitori tipo Quincke non sono da mettere in discussione nel caso nostro. Invece, la diagnosi di trofoedema cronico di Meige si accorda bene con la sintomatologia presentata dal nostro paziente: in questa sindrome l'edema è appunto cronico, bianco, indolente (salvo rari casi), a ripartizione segmentaria sugli arti; disturba poco i movimenti; si attenua nel decubito orizzontale, ma non sparisce mai nel riposo notturno; può essere bilaterale; e, a parte i casi congeniti ed eredo-familiari, è spesso consecutivo ad una malattia infettiva (tifo, vaiuolo, morbillo, scarlattina) (1): ricorderò che nell'anamnesi del malato figura appunto l'ileo-tifo, sofferto nell'anno precedente all'insorgenza dell'edema. L'unico fatto che sembrerebbe contrastare con la diagnosi di trofoedema, è che l'edema, pur essendo abbastanza duro, era depressibile col dito: il che non è proprio, generalmente, della forma di Meige. Però, come ho già detto, questo fatto divenne assai meno spiccato nell'ulteriore decorso, in cui l'edema diede il segno di un'accresciuta resistenza elastica; anche nei casi di Lannois, Vigouroux, ecc. l'impronta del dito era conservata all'inizio della malattia, mentre negli stadi più avanzati questo carattere finì con lo scomparire del tutto. D'altra parte, lo stesso Meige osserva che in alcuni casi di trofoedema le maglie del connettivo tendono ad allargarsi e ad infiltrarsi di liquido sieroso, sì che ne risulta un ispessimento edematoso più o meno facilmente depressibile; mentre in altri casi le travate connettivali divengono più dense e più fibrose, e la tumefazione che ne risulta è allora più elastica e più resistente.

In base a tutti questi dati fu posta perciò la diagnosi di trofoedema di Meige; tale diagnosi restò confermata anche dal decorso manifestamente cronico e non pregiudicevole alle condizioni generali del malato.

Dal punto di vista della diagnosi differenziale, vi è tuttavia un altro stato morboso da prendere in esame, sebbene non si tratti in esso di edema, ma di condizione diversa.

Il malato che ho descritto, magro in volto, con le braccia sottili, con gli arti inferiori notevolmente ingrossati per il trofoedema, rassomigliava abbastanza agli individui affetti dalla così detta lipodistrofia progressiva o *lipomatosis atrophicans* di Barraquer-Simons. Avrò occasione di tornare in seguito sui rapporti patogenetici ammessi da alcuni autori fra le lipomatosi e il trofoedema; dal punto di vista sintomatologico è certo, comunque, che queste forme presentano molte analogie tra loro. Dejerine dice nel suo trattato che il trofoedema si deve sopra tutto differenziare dalla malattia di Dercum (adiposi dolorosa); quando egli scriveva non era però ancora ben nota la lipodistrofia, che — nel caso di trofoedema degli arti inferiori — somiglia certamente alla sindrome di Meige più di quanto vi somigli la malattia di Dercum. La diagnosi differenziale non è sempre facilissima, ma in generale è possibile. Laignel-Lavastine e Viard, che hanno descritto vari anni or sono un caso di adiposi segmentaria degli arti inferiori simile a prima vista al trofoedema, e

---

(1) Secondo CASSIRER, KEHRER, ecc., non è invece propria del trofoedema l'origine traumatica. Vi sono tuttavia nella letteratura alcuni casi (ETIENNE, LEROY e CENAC, CHIAPPORI, LERICHE, ecc.), in cui risulta dall'anamnesi un trauma precedente alla comparsa dell'edema.

Boissonnas che ha fatto uno studio accurato della lipodistrofia progressiva, insistono su alcuni caratteri differenziali generalmente assai netti: anzi tutto, la diversa consistenza dei tegumenti, che dà le impressioni ben diverse dello edema in un caso, dell'infiltrazione grassosa nell'altro; poi il fatto che nella lipodistrofia l'accumulo di grasso si fa, generalmente, progredendo dalla radice dell'arto verso l'estremità, mentre nel trofoedema si ha il fatto inverso. Infine, la lipodistrofia progressiva si osserva per lo più nel sesso femminile e in bambini; nel sesso maschile e negli adulti è invece rarissima. Nel caso di cui ci occupiamo, a parte anche queste considerazioni di ordine statistico, l'inizio dei disturbi dall'estremità degli arti, la consistenza edematosa dei tegumenti che erano anche depressibili al dito, e la diminuzione della tumefazione dopo il decubito orizzontale prolungato, costituivano dei dati sicuri in favore del trofoedema, sicchè l'ipotesi della lipodistrofia, sebbene conciliabile con l'apparenza presentata dal malato, cadeva assai facilmente ad un esame più minuto.

***

Riconosciuta la forma morbosa di cui si trattava, apparvero necessarie ulteriori indagini, rivolte specialmente all'apparato endocrino-simpatico, al quale si attribuisce da molti autori, come vedremo in seguito, una notevole importanza nel determinismo della sindrome trofoedematosa.

Credo qui opportuno di premettere alcune considerazioni, che si basano sopra concetti svolti dal Pende. Il nostro malato presentava, come si è detto, una costituzione tendente alla microsplancnia (1). Ora nel tipo microsplancnico è più frequente un orientamento in prevalenza simpaticotonico, associato a stigmate di temperamento ipertiroideo (o ipertiroideo-iperpituitarico); ma è anche tutt'altro che rara l'osservazione di soggetti microsplancnici nei quali l'orientamento nervoso-vegetativo è piuttosto vagotonico e parasimpaticotonico. Come vedremo, il nostro paziente sembra rientrare appunto in questa seconda categoria. Però Pende osserva che i microsplancnici vagotonici sono il risultato dell'ibridismo del tipo longilineo col brevilineo, perchè l'elevato neurotono parasimpatico, associato ad ipotiroidismo (puro o con ipopituitarismo) è caratteristico di una delle varietà dell'abito brevilineo megalosplancnico. Ora è opportuno osservare che nel malato di cui ci occupiamo, e nel quale saremo indotti ad ammettere l'esistenza di uno stato ipotiroideo ed ipopituitarico, esisteva appunto — sebbene in grado molto scarso — una nota somatica che è propria dell'abito brevilineo, e cioè vi era una lieve eccedenza del valore del tronco su quello degli arti (cfr. la formola antropometrica). Perciò la corrispondenza tra la costituzione morfologica e quella umorale, di cui specialmente gli studi di Pende hanno contribuito a fissare le linee, esiste — fino ad un certo punto — anche nel nostro caso; dico fino ad un certo punto, e

(1) Non è fuori di luogo ricordare, a proposito dell'ileo-tifo sofferto dal paziente, e di cui illustreremo l'importanza nella patogenesi del trofoedema, che i microsplancnici giovani hanno una disposizione particolarissima ad ammalare di tifo addominale (Pende).

del resto lo stesso Pende, nel raccomandare lo studio semeiologico unitario della costituzione, non trascura di avvisare che la «faccia» morfologica e quella umorale possono presentare un grado di autonomia anche notevole.

Ciò premesso, ecco i risultati delle ricerche che ho potuto praticare.

Per la prova farmacodinamica del sistema nervoso vegetativo ho usato la tecnica consueta, che consiste nell'iniezione ipodermica di atropina (1 milligrammo), pilocarpina (1 centigr.), adrenalina (1 milligr.). Questa tecnica ha formato oggetto di critiche (1); e specialmente J. Bauer ha sostenuto che le dosi suddette sono insufficienti, perchè si dovrebbero adoperare 5 milligr. di atropina, 7 centigr. di pilocarpina e 7 milligr. di adrenalina; confesso però di non aver osato di ricorrere a queste dosi elevate, dalle quali del resto sembra che quasi tutti gli autori siano soliti di astenersi.

L'iniezione di atropina provocò aumento delle pulsazioni da 72 a 88; lieve arrossamento e secchezza della cute; lieve senso di bocca asciutta, che si andò accentuando dopo 1-2 ore dall'iniezione; dopo tale periodo si ebbe pure midriasi, che persistette fino al giorno seguente. Non cardiopalmo.

L'iniezione di pilocarpina determinò pronta comparsa di scialorrea; aumento della frequenza del polso da 64 a 82; diminuzione della pressione arteriosa da 80 a 70 mm. Hg.; non miosi, nè modificazione della formola leucocitaria.

L'iniezione di adrenalina non provocò nei primi dieci minuti alcun fenomeno soggettivo; poi si ebbe, per qualche minuto, lieve cardiopalmo. Nessuna modificazione della frequenza del polso nè della pressione arteriosa.

Sembra dunque di poter concludere — con le dovute riserve — per uno stato di moderata ipereccitabilità del parasimpatico, che risulterebbe specialmente dal comportamento di fronte alla pilocarpina.

Quanto alle prove d'orientamento sullo stato dei centri del sistema nervoso vegetativo, ho già accennato alla normalità del riflesso oculo-cardiaco e del riflesso pilomotore; aggiungerò che la prova pupillare di Loewi con l'adrenalina, e i riflessi di Czermak, di Erben e di Somogyi furono negativi.

Secondo il consiglio di Parisot e Richard, si praticò anche la prova della inalazione di nitrito d'amile: essa fu seguita da acceleramento scarsissimo del polso (da 76 a 86) senza modificazioni della pressione arteriosa; ciò che depone per una prevalenza del tono parasimpatico.

Poichè alcuni autori (2) attribuiscono ad uno squilibrio vago-simpatico la leucopenia che si osserva dopo ingestione di latte (crisi emoclasica proposta da Widal per la diagnosi delle malattie epatiche), e parlano in tal caso di leucopenia vagotonica digestiva, il malato fu sottoposto anche alla prova di

---

(1) Cfr. E. FRIEDBERG. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhlk.*, vol. XX. Berlin, Springer, anno 1921.

(2) Cfr., per es., GLASER und BUSCHMANN. Deutsche mediz. Wochenschrift, n. 8, 1923; FRAMM, Münch. med. Wochenschrift, n. 22, 1923. La ricerca in questione non era priva d'interesse, anche perchè, secondo le recenti vedute di MOLITOR e PICK, ADLER, ecc., il fegato avrebbe, nella regolazione del ricambio idrico, una notevole importanza, dovuta da un lato a fattori meccanici, dall'altro ad influenze ormoniche. Cfr. anche l'esito negativo della prova della galattosuria alimentare.

Widal: essa diede però esito negativo, nel senso che l'ingestione di 200 cc. di latte fu seguita da leucocitosi.

Abbiamo detto che l'esplorazione del tono del sistema nervoso vegetativo, pur senza fornire dati spiccatissimi, autorizzava ad ammettere un'aumentata eccitabilità del parasimpatico (1): corrispondentemente si doveva pensare ad una scarsa eccitabilità del simpatico, dimostrata specialmente dal comportamento verso l'adrenalina. Di fronte a questi dati era lecito supporre una diminuita funzionalità della tiroide e delle capsule surrenali, che agiscono come sensibilizzatrici del simpatico; perciò furono fatte indagini in questo senso, ricercando sopra tutto se vi fossero segni di alterata funzione tiroidea. Ciò per due ragioni: perchè tra edemi e tiroide sembra esistere (come vedremo meglio in seguito) un importante rapporto; e perchè numerosi autori (Hertoghe, Marciano, Castex, Pende, ecc.) hanno affermato la frequente coesistenza di uno stato ipotiroideo col trofoedema: il che si accorda pure col fatto che esistono forme di transizione fra la sindrome di Meige e il mixedema (Castellino e Pende).

La palpazione della tiroide non forniva nel nostro paziente nessun dato degno di nota riguardo alle dimensioni dell'organo e alla sua consistenza.

Furono ricercati con cura i segni clinici del così detto ipotiroidismo benigno o piccola insufficienza tiroidea: com'è noto, questi segni, che sono stati illustrati sopra tutto da Hertoghe, da L. Lévi e Rothschild e da Bolten (in Italia da Marchiafava, Salmon, Pende, ecc.), non sono sempre univoci e vanno interpretati con cautela (Marañón); tuttavia si suole attribuire ad essi un valore abbastanza notevole. Alcuni di questi segni non erano dimostrabili nel paziente: così non vi erano nè cefalea, nè anoressia, nè stipsi, nè torpore psichico, nè disturbi trofici cutanei, nè fragilità di capelli, nè conformazione ipotiroidea della mano, nè aumento della tensione endoculare al tonometro di Schiötz, ecc. Invece la lieve ipotermia (temperatura abituale fra 36° e 36°.7), l'ipotricosi sopracciliare esterna, la scarsissima secrezione sudorale, la lunga persistenza della midriasi dopo istillazione di atropina nell'occhio, potevano considerarsi come «piccoli segni» d'ipotiroidismo. Nello stesso senso deponeva pure la relativa scarsità della glicosuria florizinica (L. R. Grote, J. Bauer e Kerti): infatti, dopo iniezione di gr. 0.02 di florizina furono eliminati in sei ore soltanto gr. 3.345 di glucosio (la determinazione fu praticata col metodo esattissimo di Bertrand). Infine, parlava a favore di uno stato ipotiroideo la tolleranza verso la tiroidina e i preparati jodici che furono, nel corso della malattia, somministrati a scopo terapeutico (2). Non sono invece utilizzabili i

---

(1) Noterò di passaggio (trattandosi di dati ancora non controllati) che nello stesso senso deporrebbe anche, secondo i concetti esposti da PRUCHE, il tipo «*en clocher*» della curva oscillometrica; infatti, costruendo la curva delle oscillazioni massimali date dall'apparecchio di PACHON, si constatava in essa la mancanza di *plateau*. (Cfr. «Presse Médic.», n. 57, 1922).

(2) Si noti, a tale proposito, che vi sono degli ipotiroidei i quali hanno intolleranza per la tiroidina. Su questo fatto ha molto insistito H. CURSCHMANN; cfr. PERL, Zschr. f d. ges. Neur. u. Psych., vol. LXXI, pag. 268, 1921.

dati forniti dall'esame del sangue; è noto che i reperti ematologici sono assai variabili negli stati tiroidei: E. S. Emery, che ha studiato recentemente il sangue nel mixedema, segnala in due casi una diminuzione dei linfociti (quale si osserva nel nostro malato), ma riferisce poi altre osservazioni con formola leucocitaria normale od anche con linfocitosi; sicchè al reperto ematologico non si può attribuire un valore diagnostico sicuro.

Quanto alla pressione vascolare bassa, essa può ugualmente attribuirsi ad ipotiroidismo; ma potrebbe interpretarsi come un segno di deficiente funzione surrenale; è noto del resto che la tiroide e i surreni s'influenzano reciprocamente, sì che, per esempio, nel mixedema si può avere una notevole diminuzione del contenuto di adrenalina delle capsule surrenali (Ceelen). E qui vien fatto anche di ricordare che la frequenza delle alterazioni funzionali polighiandolari — per effetto delle correlazioni che intercedono fra i vari organi a secrezione interna — spiega come qualche autore (Bauer e Desbouis, Moniz) abbia ammesso nel trofoedema anche un'insufficienza delle ghiandole genitali, di cui nel nostro caso non erano dimostrabili segni evidenti. Ma su questo punto, come pure sullo stato della funzione ipofisaria, dovremo tornare in seguito; restiamo, per ora, alla questione dell'ipotiroidismo.

Per la diagnosi di deficiente funzione tiroidea si dà oggi molta importanza a certi disturbi dell'apparato circolatorio. H. Zondek, Assmann, Pende, Zandrén, hanno illustrato il così detto « cuore ipotiroideo », caratterizzato da speciali note cliniche ed elettrocardiografiche: dilatazione persistente, talora assai cospicua, del cuore sinistro ed anche del cuore destro; azione cardiaca pigra; bradicardia (50-60 pulsazioni al minuto); mancanza nell'elettrocardiogramma delle punte P (auricolare) e T (terminale) nelle contrazioni ventricolari normali (non in quelle extrasistoliche) (1). A parte le ricerche elettrocardiografiche che non avevo il modo di praticare, devo dire che l'esame clinico e radiologico permetteva di escludere nel mio paziente la dilatazione tipica del cuore ipotiroideo. Mancava anche la bradicardia: il polso aveva, generalmente, la frequenza di 70-80 al minuto; solo una volta furono contate 64 pulsazioni. Questi reperti negativi non possono sorprenderci, perchè è noto che i segni del « cuore ipotiroideo » si osservano, di solito, in soggetti nei quali l'insufficienza tiroidea ha raggiunto un grado piuttosto elevato.

Nel loro insieme, i dati dell'esame obbiettivo del nostro paziente si accordavano coi reperti descritti nella letteratura, da cui risulta che raramente nel trofoedema i sintomi clinici di ipotiroidismo sono così spiccati ed univoci da non lasciar dubbio sull'esistenza di una diminuita funzionalità della tiroide; i casi come quello recente di Marciano, in cui i segni d'ipotiroidismo erano « addirittura grossolani », non sembrano molto frequenti a riscontrarsi. Si ritenne quindi opportuno di esplorare la funzionalità tiroidea del malato per mezzo di alcuni metodi d'indagine recenti, che finora non sono stati applicati allo studio della sindrome di Meige, ma che sembrano appunto particolarmente

---

(1) Per l'interpretazione di questi fatti cfr. SISTO, Arch. d. Patol. e Clin. med., vol. II, fasc. 1, 1923.

utili quando clinicamente tutto si riduce a dei piccoli segni. Perchè i «piccoli segni» non sono certamente così privi di valore come mostra di ritenere il Gley, ma tuttavia sono sempre passibili di critica, e, come dice Marañón, possono servire di base più ad una intuizione diagnostica che ad una diagnosi regolare e precisa. Donde la necessità di altre ricerche complementari.

Un valore molto notevole (non però decisivo: Marañón) avrebbe avuto lo studio del metabolismo basale del malato, mediante la determinazione del quoziente respiratorio. Non potendo eseguire tale ricerca, la quale richiede, come è noto, una complessa installazione di cui non molti laboratori dispongono, ho seguito altri due procedimenti di diagnosi della funzionalità tiroidea, proposti l'uno da Hellwig e Neuschlosz, l'altro da Kottmann.

Metodo di Hellwig e Neuschlosz. — Il punto di partenza di questo metodo dev'essere ricercato in alcuni lavori fondamentali, eseguiti da Deusch nella clinica medica di Rostock. Deusch si basò sul fatto che l'ipofunzione della ghiandola tiroide ha per effetto una diminuzione di tutto il ricambio, e perciò anche dei processi ossidativi (Magnus-Levy ed altri). A ciò corrisponde un minore ricambio dell'albumina, con deposito di questa nei tessuti e nel liquido patologico (edema) onde essi sono imbevuti: donde una maggiore concentrazione di albumina nel siero, aumentata fors'anche dalla sottrazione di acqua al sangue per parte del tessuto edematoso (Eppinger). L'aumentato tasso di albumina nel siero si traduce, secondo Deusch, in modificazioni del comportamento fisico del siero stesso, e particolarmente in aumento della viscosità (1) e dell'indice di refrazione, come si può constatare per mezzo del viscosimetro di Hess e del refrattometro ad immersione di Pulfrich. Deusch e i suoi collaboratori affermano che questo procedimento, pur non avendo lo stesso valore dell'esatta determinazione del metabolismo basale, fornisce dei dati sufficienti ad informarci se la funzionalità tiroidea è diminuita; nella condizione opposta (ipertiroidismo, morbo di Basedow) in cui il metabolismo basale è aumentato, si ha invece, secondo Deusch, diminuzione della viscosità e dell'indice di refrazione del siero.

Come si vede, Deusch ammetteva che la viscosità e l'indice refrattometrico del siero avessero un eguale comportamento: vale a dire che fossero sempre entrambi o normali o aumentati o diminuiti. L'esperienza ha però dimostrato a Deusch stesso e ad altri autori che, mentre in condizioni fisiologiche esiste realmente un parallelismo assai costante tra la viscosità del siero e il suo contenuto proteico espresso dall'indice di refrazione, in alcuni stati patologici e sopra tutto nei casi di alterata funzionalità tiroidea le cose vanno diversamente; e cioè si possono riscontrare valori di viscosità differenti in sieri nei quali il refrattometro dimostra un eguale contenuto albuminoideo. Le ragioni di questo fatto possono essere fisiche e chimiche. Le prime consistono in mo-

(1) È importante notare che va presa in considerazione la viscosità del siero, non quella del sangue in toto; infatti, quest'ultima dipende da troppi fattori (numero dei globuli rossi, ecc.) per poter essere utilizzata allo scopo di cui sopra. Mi piace poi di ricordare che i rapporti tra viscosità del siero e funzionalità tiroidea erano già stati illustrati sperimentalmente, fino dal 1905, da Fano e Rossi (Arch. di Fisiol., vol. II, fasc. 5).

dificazioni dello stato di rigonfiamento (*Quellung*) e della dispersione dei colloidi del siero: queste modificazioni possono prodursi anche senza alterazioni della concentrazione dei colloidi stessi: in altre parole, si può avere una maggiore idratazione dei colloidi senza una vera idremia (Oehme). È facile comprendere che nel caso di rigonfiamento dei colloidi la viscosità del siero è influenzata sensibilmente, perchè viene ritardato il tempo di deflusso attraverso il tubo capillare del viscosimetro; invece l'indice di refrazione, che dipende soltanto dalla concentrazione dei colloidi e non dal loro stato, non subisce alterazioni (Oehme). Le ragioni chimiche poi possono consistere in modificazioni del rapporto tra albumine e globuline: infatti, un aumento della frazione globulinica eleva la viscosità in misura doppia di quanto farebbe un eguale aumento dell'albumina (Naegeli, Rohrer); invece, se l'aumento delle globuline non è proprio rilevantissimo, l'indice refrattometrico è influenzato in misura assai scarsa (Reiss); anzi Naegeli afferma addirittura che le proporzioni della miscela albumina-globulina sono indifferenti per l'esame refrattometrico. In conclusione, accanto alle modificazioni quantitative delle sostanze proteiche del siero, si possono avere delle modificazioni qualitative (fisiche e chimiche), capaci d'influire sulla viscosità anche non alterando o alterando in misura assai minore l'indice di refrazione. Perciò a determinare la viscosità di un siero concorrono due fattori: l'uno quantitativo, rappresentato dal tasso proteico, lo altro qualitativo, rappresentato dallo stato dei colloidi e dal rapporto fra albumine e globuline. Ora, negl'individui normali Hellwig e Neuschlosz trovarono che ha importanza soltanto la componente quantitativa della viscosità; invece in condizioni patologiche, e sopra tutto nei casi di alterata funzionalità tiroidea, essi dimostrarono ch'è caratteristica l'alterazione della componente qualitativa; per conseguenza, non bisogna limitarsi, come fa Deusch, a determinare la viscosità e l'indice di refrazione del siero, ma bisogna confrontare tra loro questi dati, e cioè vedere se vi è corrispondenza tra la viscosità trovata e il contenuto proteico espresso dall'indice di refrazione. A un determinato tasso proteico corrisponde, negl'individui normali, una determinata cifra di viscosità; in condizioni patologiche e specialmente nei casi di alterata funzionalità della tiroide, si osserva invece che il siero ha una viscosità troppo alta o troppo bassa in confronto al suo indice di refrazione; e allora per valutare il fatto patologico bisogna stabilire il *quoziente di viscosità* (1), ossia il rapporto tra la cifra di viscosità trovata e quella che il siero dovrebbe

(1) Col *quoziente di viscosità* di HELLWIG e NEUSCHLOSZ sembra che si possa identificare la così detta *viscosità specifica* di P. SPIRO (Kolloid-Zschr., vol. XXXI, fasc. 6, 1922; Klin. Wochenschr., n. 37-38, 1923). Questo A. chiama viscosità specifica il rapporto tra la viscosità di un siero avente una determinata concentrazione colloidale, e la viscosità di un siero normale di uguale concentrazione colloidale. È notevole, però, che SPIRO nelle sue ricerche ha trovato la viscosità specifica aumentata in certe condizioni patologiche, ma non l'ha mai trovata diminuita; sicchè egli tenderebbe a concludere che in condizioni normali la viscosità specifica si trova già ad un *minimum*, il quale può venire abnormemente aumentato, ma non abnormemente diminuito. I risultati di HELLWIG e NEUSCHLOSZ sono in parte criticati da v. FREY e STAHNKE (Klin. Wochenschr., n. 37-38, 1923); si deve osservare però che questi Autori hanno studiato soltanto dei casi d'ipertiroidismo, nessuno d'ipotiroidismo.

avere proporzionatamente al suo indice di refrazione. Quest'ultima cifra si ricava da una tabella che Hellwig e Neuschlosz hanno compilato in base a numerose e accuratissime determinazioni, praticate sopra sieri normali variamente diluiti, oppure (per avere la curva corrispondente alle concentrazioni elevate) concentrati mediante ultrafiltrazione: le cifre ch'essi hanno calcolato corrispondono molto bene — salvo qualche lieve variante — a quelle di una analoga tabella costruita da Naegeli. La tavola di Hellwig e Neuschlosz indica la viscosità η che corrisponde ad ogni tasso proteico E; in condizioni normali la viscosità η' del siero in esame dev'essere uguale ad η, ossia il rapporto $\frac{\eta'}{\eta}$ (quoziente di viscosità) è uguale ad 1; anche fisiologicamente, però, si possono avere oscillazioni fra un minimo di 0.96 e un massimo di 1.04. Invece una cifra superiore ad 1.04 depone per uno strato d'ipotiroidismo; un valore inferiore a 0.96 per uno stato d'ipertiroidismo. Ciò vale naturalmente soltanto in individui nei quali — come nel mio malato — si possa escludere con sicurezza la presenza in circolo di sostanze capaci d'influire sulle proteine del siero (casi d'insufficienza renale, di alterazioni cardio-vascolari, di malattie infettive acute, ecc.).

Ho creduto opportuno d'insistere alquanto su questi dati, sia per ragioni di chiarezza (trattandosi di ricerche ancora poco conosciute in Italia), sia perchè i risultati da me ottenuti confermano assai bene, come vedremo, i concetti di Hellwig e Neuschlosz.

La viscosità del siero del mio malato, determinata per mezzo dell'apparecchio di Hess, era di 1.59 (la viscosità del sangue in toto era invece di 4.20); il contenuto proteico determinato per via refrattometrica (1) era di 4.70 %; a questo valore corrisponde, secondo la tabella di Hellwig e Neuschlosz, una viscosità normale di 1.42; sicchè il quoziente di viscosità era $\frac{1.59}{1.42} = 1.19$. Ciò permetterebbe dunque di concludere per uno stato di ipotiroidismo. Si noti che, in considerazione del valore veramente assai basso dell'indice di refrazione del siero (2), la determinazione fu, a scopo di controllo, ripetuta altre due volte e a varia distanza di tempo: si ottennero dei valori una volta un po' maggiori, una volta un po' minori (oscillazioni non oltre 0.40 %), ma restò confermato sicuramente il basso contenuto proteico: poichè il tasso emoglobinico e il numero dei globuli rossi erano normali, si può ritenere — in accordo con Veil e Bohn — che si tratti non di idremia, quale si ha ad esempio nei nefritici, ma di vera ipoalbuminosi (3).

---

(1) Le determinazioni refrattometriche furono eseguite gentilmente dal dott. A. DALLA VOLTA nella R. Clinica Medica di Bologna (prof. VIOLA).

(2) Il contenuto proteico del siero oscilla normalmente fra il 7 e il 9 %; secondo LOEWY (D. Arch. f. kl. Med., vol. CXVII, fasc. 2, 1915) in particolari condizioni di riposo assoluto può aversi anche normalmente un contenuto più basso (6.75 %); VEIL (ibidem, vol. CXII, fasc. 5-6, 1913) aveva ammesso anche il 6.23 %. Queste cifre sono però sempre molto superiori a quelle trovate nel nostro malato.

(3) HELLWIG e NEUSCHLOSZ determinano la viscosità mediante il viscosimetro di OSTWALD; e, invece dell'indice di refrazione, determinano l'azoto totale col «micro-Kjeldhal» secondo I. BANG; dal N-totale calcolano poi la concentrazione proteica. Questo metodo può,

Ho già accennato che i risultati delle mie determinazioni si accordano perfettamente coi dati di Hellwig e Neuschlosz. Vediamo, infatti, a quali conclusioni ci porterebbe il metodo originale di Deusch, che si limita a considerare i valori assoluti dell'indice di refrazione e della viscosità. Anzi tutto, vi sarebbe nel nostro caso una notevole dissociazione fra i due valori, essendo quello della viscosità — giudicato di per sè — un poco e quello della refrattometria per converso molto inferiore alla norma. Ma sopra tutto, è strano che la bassissima concentrazione proteica dovrebbe far concludere, secondo Deusch, per uno stato di notevole ipertiroidismo. Ora nel paziente mancavano assolutamente tutti i sintomi ipertiroidei: tanto quelli classici che quelli descritti negli ultimi tempi (eritema provocato al collo secondo Marañón, aumento della glicosuria florizinica secondo L. R. Grote, ecc.). Invece i dati della viscosità e della refrattometria, interpretati in conformità dei concetti di Hellwig e Neuschlosz, ci fanno concludere per l'esistenza di uno stato ipotiroideo: il che si accorda perfettamente col reperto clinico, ed anche col risultato della altra prova della funzionalità tiroidea da me eseguita, ossia della prova di Kottmann.

Reazione di Kottmann. — Questa reazione si basa sul fatto, che nei casi di alterata funzionalità tiroidea esistono modificazioni fisico-chimiche del siero di sangue, e specialmente si hanno delle variazioni nello stato di dispersione dei colloidi del siero: nel senso di una maggiore dispersità nei casi di ipertiroidismo, e di una minore dispersità nei casi di ipotiroidismo. Tali variazioni sono state dimostrate, oltre che nel siero, anche nel plasma, mediante procedimenti complessi; recentemente, Starlinger le ha controllate per mezzo di determinazioni comparative del fibrinogeno nel plasma dei vasi afferenti ed efferenti di ghiandole tiroidi in istato di iper- od ipofunzione; egli ha potuto anche precisare che nell'ipertiroidismo il plasma delle arterie si trova in uno stato di dispersione più grossolana in confronto del plasma venoso, mentre nell'ipotiroidismo si verifica il contrario.

Le variazioni nello stato di dispersione dei colloidi del siero si possono dimostrare con un metodo molto semplice, ideato da Kottmann, e che è simile ai processi usati nella fotografia. Questa si basa, com'è noto, sulla sensibilità alla luce del bromuro d'argento che viene prodotto aggiungendo del nitrato d'argento al bromuro di potassio. Nella lastra fotografica il sale d'argento è disperso in gelatina, ma nel primo stadio della preparazione le sue particelle

---

secondo gli AA., dare delle differenze fino del 20 % rispetto alle cifre trovate col refrattometro. Che il procedimento di Hellwig e Neuschlosz per determinare il tasso proteico sia molto più esatto del metodo refrattometrico, è forse discutibile: ad ogni modo, anche ammettendo il massimo dell'errore (20 %) si avrebbero nel nostro caso le seguenti variazioni: 1) diminuendo la cifra trovata, ossia 4.70, del 20 %, si avrebbe 3.76 %, a cui corrisponde una viscosità normale di 1.33, e il rapporto fra 1.59 ed 1.33 è ancora più elevato del rapporto fra 1.59 ed 1.42, sicchè a maggior ragione si dovrebbe ammettere uno stato ipotiroideo; 2) aumentando del 20 % il valore trovato, si ha 5.64 %, a cui corrisponde, secondo la tabella, una viscosità normale di 1.515; e il rapporto fra 1.59 e 1.515 è circa 1.05 esattamente 1.048), ossia supera ancora lievemente il quoziente di viscosità normale (al massimo 1.040), e depone sempre per l'ipotiroidismo.

sono piccole, si trovano in uno stato di alta dispersione, e non sono molto fotosensibili. Occorre dunque, come si dice, che l'emulsione si maturi: durante la maturazione le particelle si fanno più grandi, sono meno disperse, e diventano più sensibili alla luce. La maggiore o minore rapidità della maturazione è in rapporto con l'azione protettiva della gelatina, ossia, in ultima analisi, con la maggiore o minore dispersità dei suoi colloidi; se la dispersità è alta, l'azione protettiva è forte, e ne risulta ritardata la maturazione del sale di argento, che rimane perciò scarsamente sensibile alla luce; se lo stato di dispersione è minore, l'azione protettiva è più scarsa e la maturazione del sale d'argento viene accelerata: donde una notevole fotosensibilità. Ora si comprende facilmente che, sostituendo il siero alla gelatina, il fenomeno non cambia: a seconda della maggiore o minore dispersità dei colloidi del siero, si avrà una maggiore o minore azione protettiva, ossia le particelle del sale d'argento diverranno più o meno grandi, e perciò più o meno fotosensibili. Invece del bromuro d'argento, il Kottmann è ricorso però al joduro d'argento, a causa dei rapporti che intercedono fra il jodio e il metabolismo tiroideo. Praticamente, la reazione da lui proposta si eseguisce nel modo seguente: ad 1 cc. di siero limpido (raccolto recentemente ed essendo il soggetto digiuno) si aggiungono 0.25 cc. di soluzione al 0.50 % di joduro potassico, e 0.30 cc. di una soluzione al 0.50 % di nitrato d'argento: si forma così una sospensione di joduro d'argento nel siero. Il tubo che contiene la miscela viene esposto per 5 minuti alla luce di una lampada da 500 watt (a 25 cm. di distanza); poi, analogamente a quanto si pratica nella fotografia, si rivela la riduzione del sale d'argento mediante il liquido di sviluppo, e cioè al tubo si aggiunge 1/2 cc. di una soluzione al 0.25 % d'idrochinone. Allora il colore della miscela che era giallastro, diventa bruno: il cambiamento di colore avviene con rapidità diversa, a seconda che le particelle del sale di argento sono più o meno fotosensibili, ossia, in ultima analisi, a seconda dell'azione protettiva esercitata dal siero, in rapporto con lo stato di dispersione dei suoi colloidi. E così nei sieri normali si avrà un cambiamento di colore rapido ma non istantaneo; nei sieri altamente dispersi degl'ipertiroidei (dotati perciò di forte azione protettiva) la riduzione del sale d'argento si farà più lentamente; nei sieri degl'ipotiroidei, in cui si hanno condizioni del tutto opposte, la fotosensibilità del sale d'argento sarà aumentata, e la riduzione rapidissima, quasi istantanea. La reazione di Kottmann è stata usata anche da autori americani (Petersen, H'Doubler, Levinson e Laibe), che hanno confermato i buoni risultati del metodo.

Col siero del paziente di cui ci occupiamo, il passaggio al color bruno fu rapidissimo, perchè si produsse in pochi secondi: l'acceleramento della reazione permetterebbe dunque di concludere per l'esistenza di uno stato di ipotiroidismo, in accordo con gli altri dati clinici e di laboratorio.

***

Alcuni sintomi clinici e le prove di Hellwig e Neuschlosz e di Kottmann, autorizzano dunque ad ammettere l'esistenza, nel paziente da me studiato, di fenomeni di ipotiroidismo. Come ho già avuto occasione di accennare, anche

molti altri autori sono giunti nei loro casi ad analoghe conclusioni, per quanto quasi esclusivamente sulla base di criteri clinici: specialmente Hertoghe e, negli ultimi anni, Marciano e Castex, hanno molto insistito su questo punto. Esiste invece un piccolo numero di osservazioni (una trentina in tutta la letteratura), nelle quali il trofoedema si associava ad ipertiroidismo più o meno spiccato (Parhon e collabor., Sabrazès, ecc.). Questo fatto può a tutta prima sorprendere; ma bisogna ricordare con Pende che nelle sindromi di così detta iperfunzione delle ghiandole endocrine si tratta quasi sempre di stati di squilibrio e di labilità funzionale, di stati di iperfunzione disarmonica o dissociata di una ghiandola, in cui i sintomi di funzione esagerata si associano od alternano con sintomi d'ipofunzione e di esaurimento funzionale; in altre parole, si tratta quasi sempre di sindromi di un iperfunzionamento morboso parziale, che ha in se stesso gli elementi di una deficienza funzionale globale (Pende). Queste considerazioni, oltre alla scarsità dei casi in cui la sindrome di Meige si associava a sintomi ipertiroidei, ci permettono dunque di ritenere che il frequente reperto nel trofoedema di fenomeni d'ipotiroidismo non perda nulla del suo significato, anche di fronte alla constatazione di una possibile concomitanza della malattia con fenomeni ipertiroidei.

Ho già accennato all'opinione di quei patologi che ammettono nel trofoedema l'esistenza di alterazioni funzionali non solo tiroidee, ma anche di altri organi endocrini. Nel nostro malato la pressione vascolare bassa poteva interpretarsi, come si è detto, quale segno di iposurrenalismo. Inoltre, è notevole che l'iniezione di 1 cc. di pituitrina Parke-Davis (corrispondente a gr. 0.20 di sostanza fresca ipofisaria) fu seguita da rapida elevazione della temperatura da 36°.1 a 36°.7 (invece non si ebbe nessuna azione sull'apparato cardiovascolare e sul rene). Sembra che una simile termoreazione positiva (1) possa aversi anche in qualche soggetto normale, ma il più delle volte essa è certamente in rapporto con fatti d'insufficienza ipofisaria (Cushing, Massalongo e Piazza) (2). Poichè nel mio malato esistevano fenomeni di *deficit* anche a carico della secrezione interna tiroidea — e forse pure di quella surrenale — credo che la reazione termica alla pituitrina non sia priva di significato, ma possa considerarsi come l'espressione di un concomitante stato di lieve ipopituitarismo (3). Invece

---

(1) La termoreazione è stata ricercata da vari autori in seguito all'iniezione di estratto di lobo anteriore d'ipofisi; invece io l'ho ottenuta dopo iniezione di pituitrina (estratto di lobo posteriore). Credo che la spiegazione di questo fatto non sia difficile, ove si ricordi con PENDE da un lato l'unità funzionale dell'apparato ipofisario in condizioni normali e patologiche, dall'altro l'impossibilità in cui tuttora ci troviamo di localizzare distintamente le funzioni ipofisarie in questo o quel tessuto della ghiandola pituitaria. Inoltre, poichè la separazione anatomica tra le porzioni dell'ipofisi non è mai molto netta (PENDE), è anche possibile che gli estratti di lobo anteriore iniettati da qualche autore contenessero altresì l'estratto della *pars intermedia*, che defluisce attraverso il lobo posteriore, ed ha la massima importanza per la regolazione del calore del corpo. (Cfr. BIEDL, *Physiologie und Pathologie der Hypophyse*. München-Wiesbaden, Bergmann, 1922; POLICARD, Journal de Méd. d. Lyon, n. 68, 1922).

(2) Cit. da PENDE.

(3) Che nel mixedema frusto sia di regola l'ipofunzione di parecchie ghiandole a secrezione interna, è affermato anche da BORCHARDT (*Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhlk.*, vol. XVIII, Berlin, Springer, 1920).

non era dato osservare nel paziente segni riferibili ad ipogenitalismo. I caratteri sessuali primari e secondari erano bene pronunciati; esisteva, è vero, qualche nota femminea (ad es. il bacino largo: vedi formola antropometrica), ma è noto dagli studi di Pende che questo comportamento un po' paradossale è frequente nella costituzione microsplancnica. Non vi è dunque ragione di ammettere nel nostro caso l'insufficienza delle ghiandole genitali, a cui specialmente Moniz ha voluto dare importanza in alcuni soggetti colpiti da trôfoedema.

***

In base ai dati ricavati dall'esame clinico e dalle ricerche di laboratorio, e seguendo l'esempio dei precedenti autori che hanno studiato la sindrome di Meige, furono fatti diversi tentativi terapeutici. Anzi tutto, vennero somministrate delle tavolette di ghiandola tiroide (di Burroughs, Wellcome e Co.): dapprima isolatamente, poi in unione ad adrenalina *per os* (soluzione al millesimo di cloridrato di adrenalina Parke-Davis). Questa terapia parve utile in primo tempo, perchè in coincidenza con essa si notò diminuzione degli edemi con aumento della diuresi, ma in seguito si dimostrò del tutto inefficace, sì che dopo un periodo di lunga applicazione venne sospesa. Naturalmente, l'insuccesso della medicazione opoterapica non proverebbe nulla contro l'ipotesi di un'origine endocrina della forma morbosa in questione: come fa osservare Marañón, le sindromi endocrine conosciute sono molto numerose, ma solo in pochissime l'opoterapia corrispondente si dimostra efficace; in generale, si può dire ch'essa agisce nei casi ipofunzionali puri e monoghiandolari, che certamente sono i più rari. Recenti ricerche di Fahr spiegano appunto, in base alla diversità dei reperti istologici, come in forme ipotiroidee perfettamente simili clinicamente, la cura tiroidinica dia talvolta risultati eccellenti, talvolta sia invece inefficace, in rapporto con la minore o maggiore entità delle alterazioni del parenchima ghiandolare, che si ripercuote o meno sulla funzionalità di altri organi endocrini. Del resto, in tutte le osservazioni di trofoedema registrate nella letteratura è costante il dato di tentativi opoterapici infruttuosi; sicchè io non posso, sfortunatamente, che confermare la non lieta esperienza fatta da tutti gli autori.

Anche la somministrazione di joduro potassico e di bromuri, come pure la dieta ipoclorurata, non modificarono per nulla la sindrome trofoedematosa.

Furono somministrati per vario tempo i diuretici della serie purinica (caffeina, teobromina), che possiedono, secondo le belle ricerche di Ellinger e della sua scuola, la proprietà di abbassare la pressione di rigonfiamento dei colloidi del siero, alla quale si dà oggi molta importanza (come vedremo in seguito) per la produzione degli edemi. Questa terapia non ebbe però successo migliore delle precedenti.

Non si trascurò di tentare la cura atropinica, raccomandata da Valobra in base al concetto (sul quale dovremo ritornare) che il trofoedema sia in rapporto con fatti d'ipersecrezione linfatica. Anche con l'atropina, come già con la tiroidina, si produsse nei primi giorni una notevole diminuzione dell'edema; ma il miglioramento fu del tutto transitorio, e la capacità da parte dei tessuti di ri-

spondere allo stimolo farmaco-dinamico si esaurì con grande rapidità. È molto probabile che l'effetto sintomatico passeggiero dell'atropina non sia dipeso da diminuzione di una supposta ipersecrezione linfatica, ma da altre cause. Anzi tutto, è noto che questo alcaloide è dotato di una certa azione sopra alcuni edemi: per esempio, esso inibisce la produzione dell'edema sperimentale da parafenilendiamina (1). Ma sopra tutto, bisogna ricordare che l'atropina può essere utile in genere in tutte le nevrosi vegetative nelle quali si abbiano fenomeni di vagotonia o di iposimpaticotonia (2); in tali casi si usa appunto l'atropina per paralizzare il vago, e il calcio per sensibilizzare il simpatico. Nel nostro malato esisteva, come si è visto, uno stato di ipereccitabilità del parasimpatico, mentre il simpatico era scarsamente eccitabile; è dunque probabile che l'atropina abbia giovato in quanto paralizzava il sistema vagale-parasimpatico. Questa supposizione trova la sua conferma nel risultato di una terapia intensiva a base di sali di Ca, istituita dopo l'insuccesso della cura atropinica, allo scopo d'influire sul simpatico, insufficientemente sensibilizzato a causa dell'ipofunzione tiroidea e surrenale. Dopo un tentativo infruttuoso mediante somministrazione *per os* di cloruro di calcio (3), si ricorse alle iniezioni endovenose di Afenil (Knoll), un preparato a base di Ca ed urea. Queste iniezioni furono seguite da un indiscutibile miglioramento, poichè si ebbe una diminuzione assai sensibile, e che persiste tuttora, della tumefazione trofoedematosa. Naturalmente questo miglioramento non si può ancora dire definitivo, ed anche la sua dipendenza causale dalla terapia istituita, esige tutte le riserve del caso: però si ha l'impressione che l'Afenil abbia realmente giovato; posso aggiungere che le iniezioni furono perfettamente tollerate, e diedero luogo soltanto al caratteristico senso di calore durante la penetrazione in circolo del rimedio. Il buon fondamento teorico della terapia del trofoedema coi sali di Ca risulta, oltre che dalle considerazioni sopra esposte, anche da quanto avremo occasione di dire tra poco più particolarmente intorno al metabolismo del calcio in questa malattia e all'azione disidratante del Ca sui colloidi organici.

* * *

Gli altri tre casi di trofoedema da me osservati provengono dalla pratica privata del prof. A. M. Luzzatto, al quale desidero di ripetere qui i più vivi ringraziamenti per avermene concesso lo studio. Naturalmente, in questi casi

---

(1) MEISSNER, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., vol. LXXXIV, 1918. Cfr. anche MEYER und GOTTLIEB, *Die experimentelle Pharmakologie*, 4ª ediz. (Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1920). Anche GALVAGNI e MAZZOTTI (lav. cit.) sperimentarono l'atropina: però essi non attribuiscono a questo alcaloide una particolare influenza.

(2) Cfr., p. es., LISSMANN, Münch. med. Wochenschrift, n. 16, 1923.

(3) L'azione terapeutica del calcio si ha in quanto aumentano in circolo i Ca-ioni liberi: ora non sembra probabile che ciò possa ottenersi mediante un aumento lento e scarso del Ca del sangue, com'è quello consecutivo alla somministrazione orale di calcio: solo una rapida introduzione in circolo di questa sostanza (per via endovenosa) può essere efficace. (Cfr.: HAMBURGER und BRINKMAN, Biochem. Zschr., vol. LXXXVIII, 1918; J. BAUER, Wien. med. Wochenschr., n. 34-35, 1922; SIEBURG und KESSLER, Arch. f. exper. Path. u Pharmak., vol. XCVI, fasc. 3-5, 1923).

non ospedalieri non mi era dato di praticare esami così numerosi e ripetuti come nel malato R. P.; si vedrà, tuttavia, dalle rispettive storie che le ricerche cliniche e di laboratorio più importanti sono state eseguite, e che hanno dato dei risultati non privi di qualche interesse.

Caso II. — Sig.na M. G., di anni 30, impiegata, da Ferrara. Nulla di notevole nei precedenti ereditari e personali. Il 4 luglio 1923 si reca a consultare il prof. Luzzatto, perchè da due anni, durante l'estate, ha gonfiezza degli arti inferiori accompagnata da senso di peso. All'esame obbiettivo si constata quanto segue: tipo brevilineo; aspetto un po' torpido ed apatico; nessun reperto anormale a carico dei visceri toracici e addominali; presenza agli arti inferiori di un edema piuttosto duro, indolente, senza modificazioni dello stato della cute, più spiccato a sinistra, e che si estende fino alle coscie; polso delle pedidie normale. Mestruazioni regolari. Esame del sistema nervoso: riflessi tendinei e cutanei normali, e così pure le varie sensibilità; pupille uguali e bene reagenti; fondo oculare normale. Riflesso oculo-cardiaco debole (da 76 a 72 pulsazioni). Pressione arteriosa (Pachon): P. Mx. (metodo palpatorio) 90; P. Mn. (metodo oscillometrico) 60. I dati della pressione arteriosa agli arti inferiori sono riportati e discussi — insieme con quelli degli altri malati — nell'ultima parte di questo lavoro.

Esami complementari. — Si poterono praticare i seguenti esami:

Urine: quantità 700 cc.; densità 1034; reazione neutra; assenza di albumina (anche coi reattivi più sensibili), di glucosio, di acetone, di acido acetacetico, di pigmenti biliari, di urobilina, di urobilinogeno; cloruri 19.13 ‰ = = gr. 13.39 nelle 24 ore; urea 34.28 ‰ = gr. 23.99 nelle 24 ore. Esame microscopico del sedimento: parecchi leucociti e qualche epitelio delle basse vie urinarie.

Esame cromocitometrico del sangue: emoglobina (Sahli) 72; globuli rossi 4.449.00; valore globulare 0.8; globuli bianchi 8.000.

Formola leucocitaria: polinucleati neutrofili 72.5 %; polinucleati eosinofili 0.5 %; Mastzellen 0.5 %; linfociti 24.5 %; mononucleati grandi 1.5 %; forme di passaggio 0.5 %. Reazione di Wassermann negativa.

Altre ricerche praticate sul siero di sangue: cloruri (metodo Bang-Diena) 6.11 ‰; urea (Ambard) 0.50 ‰. Contenuto proteico (al refrattometro di Pulfrich) 7.3 %. Viscosità (con l'apparecchio di Hess) 1.70. Reazione di Kottmann: notevole acceleramento del passaggio al color bruno.

Gli esami praticati permettono — in perfetto accordo coi dati clinici — di escludere un edema cardiaco o renale (urine normali, tasso ureico e cloruri del siero pure normali). Per altre diagnosi differenziali si potrebbe ripetere esattamente quanto si è detto per il malato R. P.; perciò mi sembra inutile d'insistere su questo punto, risultando la diagnosi di trofoedema del tutto giustificata anche in questo caso.

Per l'esame della funzionalità del sistema nervoso vegetativo, si potè praticare soltanto la prova del nitrito d'amile di Parisot e Richard: si constatò un acceleramento del polso di poca entità (da 76 a 86), ciò che depone, come abbiamo già detto, per uno stato di parasimpaticotonia.

Dal punto di vista della funzionalità endocrina sono degni di rilievo: lo acceleramento della reazione di Kottmann, che c'induce ad ammettere l'esistenza di uno stato ipotiroideo, in accordo coi segni somatici, funzionali e psichici presentati dalla malata (*habitus* brevilineo, apatia, torpore delle reazioni organiche, ecc.); e la bassa pressione arteriosa, che può interpretarsi come un fatto di ipotiroidismo oppure di iposurrenalismo.

Come si vede, questi dati corrispondono assai bene a quelli osservati nel malato R. P. Invece mancava nella sig.na M. G. l'aumento del quoziente di viscosità del siero: secondo la tabella di Hellwig e Neuschlosz ad un contenuto proteico del 7.3 %, qual'è appunto quello constatato nella paziente, corrisponde una viscosità di 1.70; e le viscosità del siero era effettivamente di 1.70. Devo dire, però, che alle cifre della refrattometria e della viscosità del siero non si può in questo caso — e neppure nei seguenti — attribuire un

valore assoluto, perchè esse si dovettero determinare, per ragioni di opportunità, sullo stesso siero che aveva servito per gli altri esami: ora, nel praticare il salasso, era stato applicato un laccio di gomma, ed è noto invece che in questo genere di ricerche non si deve mai far uso del laccio per il prelevamento del sangue, perchè la stasi può alterare i risultati in modo anche considerevole (Naegeli, Deusch, ecc.).

CASO III. — E. B., di anni 55, negoziante, da Ferrara. Visitato nell'agosto 1923. Nulla di notevole nei precedenti ereditari. Afferma di non avere mai sofferto di malattie d'importanza e nega la lue; è modico bevitore e fumatore. Presenta acrocianosi abituale; è andato sempre soggetto a geloni; l'eritema colpisce, oltre alle estremità degli arti, anche la punta del naso e i padiglioni degli orecchi. Nello scorso inverno si manifestarono alle dita delle mani delle alterazioni cutanee più gravi del consueto, rappresentate da cianosi intensa e da fatti gangrenoso-necrotici; per queste lesioni che avevano, in sostanza, i caratteri del gelone escarotico, ma che ricordavano anche il quadro della malattia di Raynaud (1), fu praticata dal dott. F. Calzolari l'amputazione della falangetta del mignolo sinistro. La guarigione della ferita operatoria fu lenta; però, dopo alcune esposizioni alla lampada di quarzo, si compì regolarmente. Attualmente il malato si lagna di tumefazione del piede sinistro datante da qualche mese.

All'esame obbiettivo si nota quanto segue: individuo di bassa statura, fortemente cifo-scoliotico; area cardiaca normale; soffio sistolico e accentuazione del secondo tono sul focolaio aortico; qualche rantolo a piccole bolle alla base destra posteriormente ed all'ascella destra; nulla di notevole agli organi addominali. Tumefazione a tipo di trofoedema del piede sinistro; polso della pedidia bene percettibile bilateralmente. Nessun sintoma degno di nota a carico del sistema nervoso; riflesso oculo-cardiaco negativo; aumento della frequenza del polso dopo inalazione di nitrito d'amile, quasi nullo. Pressione arteriosa (Pachon): P. Mx. (metodo palpatorio) 120; P. Mn. (metodo oscillometrico) 90.

Esami complementari. — Si poterono praticare i seguenti esami:

Urine: quantità 1500 cc. Densità 1013. Reazione acida. Albumina, glucosio, acetone, acido diacetico, pigmenti biliari, urobilina assenti; urobilinogeno traccie; indacano normale. Urea 13 ‰ = gr. 19.50 in 24 ore; cloruri 6.46 ‰ = gr. 9.69 in 24 ore. Nulla di patologico nel sedimento.

Esame cromocitometrico del sangue: emoglobina (Sahli) 75; globuli rossi 4.500.000; valore globulare 0.8; globuli bianchi 6.400.

Formola leucocitaria: polinucleati neutrofili 68.5 %; polinucleati eosinofili 1 %; mastzellen 0.5 %; mononucleati grandi 4.5 %; linfociti 24 %; forme di passaggio 1.5 %. Reazione di Wassermann nel siero di sangue negativa.

Altre ricerche praticate sul siero di sangue: cloruri (metodo Bang-Diena) 6.60 ‰; contenuto proteico (al refrattometro di Pulfrich) 8.17 %; viscosità (con l'apparecchio di Hess) 1.80. Reazione di Kottmann: passaggio istantaneo al color bruno.

Anche in questo caso la diagnosi di trofoedema è bene giustificata, potendosi escludere facilmente le altre forme di edema elencate al principio di questo lavoro. A differenza dei casi precedenti, si tratta di un trofoedema unilaterale. I risultati dell'esplorazione della funzionalità endocrino-simpatica sono sensibilmente analoghi a quelli degli altri due malati, e permettono ugualmente di concludere per uno stato di parasimpaticotonia e di ipotiroidismo. Il quoziente di viscosità del siero è normale (0.97), ma per questa cifra valgono le stesse riserve formulate per la malata M. G., dato che il sangue era stata prelevato dopo l'applicazione del laccio.

---

(1) È noto che parecchi autori considerano i geloni come un'angioneurosi intermedia tra la malattia di RAYNAUD e l'edema acuto angioneurotico (cfr. il trattato di CASTELLINO e PENDE).

Il caso è notevole per le gravi turbe trofico-vasomotorie sofferte in precedenza dal malato, e che hanno certamente la loro base — alla stessa guisa del trofoedema — in una speciale *diatesi vasoneurotica,* come avremo occasione di esporre ampiamente in seguito: questo intreccio del trofoedema coi fatti di cianosi locale e di necrosi delle estremità, è molto interessante e non comune, e merita perciò di essere particolarmente rilevato. È opportuno, infine, di notare, a proposito dell'ipotiroidismo riscontrato nel paziente, che anche l'acrocianosi abituale di cui egli soffre può considerarsi come un sintomo d'ipotiroidismo costituzionale (L. Lévi e Rothschild, Castellino e Pende): infatti, la acrocianosi è un reperto assai frequente non solo nel mixedema vero e proprio, ma anche nell'ipotiroidismo cronico benigno di Hertoghe.

Caso IV. — Sig.ra F. B. C., di anni 30, attendente a casa, da Cassana. Visitata nel settembre 1923. Nei precedenti ereditari è degno di rilievo soltanto il fatto che la madre è affetta da molti anni da tumefazione degli arti inferiori, che insorse però ad un'età più avanzata di quella della paziente. Nei precedenti personali non figurano malattie d'importanza (solo qualche colica gastrica). Non ha mai sofferto di geloni. Ha avuto tre figli (l'ultimo un anno e mezzo fa), che ha allattato; durante gli allattamenti ingrassava sempre. Circa undici anni or sono cominciò ad avvertire tumefazione delle mani e poi anche dei piedi; la gonfiezza si attenuava con la compressione e nella posizione orizzontale. Negli ultimi tempi avvertì anche, sebbene di rado, dei dolori non molto forti alle estremità tumefatte. Fece varie cure di fanghi, ma senza ritrarne giovamento.

Esame obbiettivo. — Soggetto brevilineo, obeso. Peso corporeo 72 kg. Nulla di notevole all'esame del cuore; non tachicardia; anomalia arteriosa all'arto superiore sinistro, per cui non si avverte il polso della radiale; microsfigmia molto spiccata; sistema venoso superficiale pochissimo sviluppato. Pressione arteriosa (Pachon): P. Mx. (metodo palpatorio) 75; P. Mn. (metodo oscillometrico) 60. Esame polmonare e degli organi addominali negativo. Lingua rosea, alvo regolare; ha molto appetito. Mestruazioni regolari. Tumefazione a tipo di trofoedema dell'arto inferiore destro e, più ancora, del sinistro, ove la cute è più spessa che a destra; le estremità non sono molto fredde; non si palpa il polso delle pedidie. Si nota pure gonfiezza del dorso della mano destra. Esame del sistema nervoso: pupille uguali e bene reagenti; fondo oculare normale; nulla di notevole a carico dei nervi cranici. I vari riflessi tendinei e cutanei e tutte le sensibilità sono assolutamente normali. La tiroide è bene palpabile, ma non è ingrossata. Il riflesso oculo-cardiaco è debolissimo (da 78 a 74 pulsazioni). Con la prova del nitrito d'amile di Parisot e Richard si ha un aumento insignificante della frequenza del polso (da 78 a 84).

Esami complementari. — Urine: quantità 1100 cc.; densità 1028; reazione acida; albumina, glucosio, acetone, acido acetacetico, pigmenti biliari, urobilina assenti; urobilinogeno traccie; indacano normale; urea 8.3 ‰ = gr. 9.13 in 24 ore; cloruri 7.7 ‰ = gr. 8.47 in 24 ore; nel sedimento, parecchi leucociti, qualche cellula delle ultime vie, e vari cristalli di ossalato di calcio.

Esame cromocitometrico del sangue: emoglobina (Sahli) 68; globuli rossi 3.500.000; valore globulare 0.97; globuli bianchi 6.800.

Formola leucocitaria: polinucleati neutrofili 68 %; polinucleati eosinofili 4 %; mononucleati grandi 12.5 %; linfociti 14.5 %; forme di passaggio 1 %. Reazione di Wassermann nel siero di sangue negativa. Coagulazione del sangue estremamente rapida.

Altre ricerche praticate sul siero di sangue: cloruri (metodo Bang-Diena) 6.40 ‰; contenuto proteico (al refrattometro di Pulfrich) 8.17 %; viscosità (con l'apparecchio di Hess) 1.80; quoziente di viscosità 0.97. Reazione di Kottmann: rapido passaggio al color bruno.

Le diagnosi differenziali discusse per i primi tre casi potrebbero ripetersi anche a proposito di questa malata; si tratta certamente di trofoedema degli arti inferiori, e (sebbene in grado meno spiccato) della mano destra. La forma

non è congenita, ma ad inizio giovanile; ed è ereditaria e familiare, perchè anche la madre della paziente ne fu colpita; si tratta perciò della prima varietà della classificazione di Courtellemont, mentre gli altri tre casi corrispondono alla seconda varietà di detta classificazione (trofoedema cronico, non congenito, non ereditario e non familiare). Tuttavia, la presenza di fenomeni dolorosi a carico degli arti trofoedematosi — fatto che, come abbiamo già avuto occasione di notare, non si riscontra di solito nella sindrome di Meige — poteva anche far pensare ad un processo di natura gottosa. È da notare, però, che la paziente non aveva mai sofferto attacchi gottosi acuti, e non presentava nè lesioni o deformità articolari, nè altri segni di gotta (tofi auricolari, fenomeni gastro-enterici, lesioni renali, oculari, ecc.). Tuttavia, si ritenne opportuno di fare qualche indagine più minuta: un dosaggio dell'acido urico del sangue non potè essere praticato, non prestandosi la malata a tale ricerca, che rende necessario il prelevamento di una quantità abbastanza notevole di sangue; fu perciò determinato semplicemente — mediante il metodo di Hopkins — l'acido urico nell'urina delle 24 ore, in condizioni normali e dopo la somministrazione — associata a dieta povera di sostanze puriniche — di acido fenilnaftochinolincarbonico (diapurina): com'è noto, l'eliminazione di acido urico dopo l'uso di questo preparato è assai maggiore nei gottosi che nei soggetti normali, perchè nei gottosi si produce una mobilitazione dei residui nucleinici depositati negli organi (1). A dieta ordinaria e non particolarmente ricca di sostanze puriniche, il tasso dell'acido urico urinario fu trovato = = 0.337 ‰ (nelle 24 ore gr. 0.37). A dieta povera di sostanze puriniche, e dopo somministrazione di diapurina, si ebbero, in tre esami consecutivi, le seguenti cifre: 0.11 ‰ (= gr. 0.15 nelle 24 ore); 0.13 ‰ (= gr. 0.16 nelle 24 ore; 0.14 ‰ (= gr. 0.19 nelle 24 ore). Il comportamento dell'eliminazione dell'acido urico risultò dunque del tutto analogo a quello dei soggetti normali.

Stabilita così con sicurezza la diagnosi di trofoedema anche nella malata F. B. C., giova rilevare che dagli esami praticati risulta la perfetta somiglianza di questo caso coi precedenti, dal punto di vista della funzionalità endocrino-simpatica: nel senso dell'esistenza di uno stato parasimpaticotonico ed ipotiroideo, alla stessa guisa degli altri tre pazienti. Anche la rapidissima coagulazione del sangue depone, secondo le idee di Kocher, di Kottmann e di altri autori (2), per uno stato ipotiroideo. L'insieme dei dati clinici e di laboratorio non lascia dunque alcun dubbio sull'ipotiroidismo della malata: è noto, del resto, che l'ipotiroidismo cronico colpisce con relativa frequenza le donne che hanno avuto parecchi figli e hanno dovuto sopportare i relativi allattamenti; ben inteso, è sempre facile in questi casi di ritrovare i segni di un ipotiroidismo costituzionale (Pende). Dal punto di vista clinico, sono molto caratteristici l'obesità, gli edemi e i dolori muscolari presentati dalla malata (Pende).

---

(1) A questo proposito, si vedano specialmente le belle ricerche di R. LUZZATTO e CIUSA (Arch. di farmac. sperim., a. XII, vol. 16, 1913).

(2) Cfr. i trattati di NAEGELI e di PENDE. Non mancano, tuttavia, opinioni contrarie di altri autori.

Come si vede, vi è una notevolissima analogia nella *formola endocrina individuale* dei quattro casi di trofoedema da me studiati. Meno perfetta è la corrispondenza dal punto di vista dell'*habitus* morfologico: infatti, le due malate M. G. ed F. B. C. (casi 2 e 4) presentano il tipo brevilineo; il malato R. P. (caso 1) presenta il tipo longilineo impuro; infine, il malato E. B. (caso 3) è un soggetto fortemente cifo-scoliotico, e difficilmente classificabile in mancanza di un esame antropometrico completo. Non sembra dunque che il trofoedema faccia parte in modo caratteristico della morbilità dell'abito longilineo o di quello brevilineo: nè questo può fare meraviglia, se si riflette che l'orientamento neuro-vegetativo parasimpaticotonico e la deficiente funzione tiroidea (entrambi così frequenti nel trofoedema) si accompagnano più spesso alla costituzione megalosplancnica (Pende), ma non di rado anche alla costituzione microsplancnica.

Altri dati comuni a tutti quattro i casi che ho descritti, sono quelli che si riferiscono alla pressione arteriosa e all'indice oscillometrico negli arti trofoedematosi; ma di ciò sarà opportuno intrattenersi in seguito, dopo avere riassunto alcune nozioni patogenetiche di fondamentale importanza per lo studio della sindrome di Meige.

***

Sulla patogenesi del trofoedema sono state formulate numerose teorie. Mi sembra ch'esse possano, per chiarezza, venire riunite in quattro gruppi, a seconda che attribuiscono al disturbo in questione un'origine nervosa, linfatica, vascolare o endocrino-simpatica; vi sono poi, come vedremo, anche delle teorie che ammettono un'origine mista.

La teoria nervosa è stata sostenuta principalmente dal Meige, il quale considera il trofoedema come una reazione distrofica del tessuto cellulare sottocutaneo, in dipendenza di una lesione di supposti centri trofici midollari specifici per il tessuto connettivo; nei casi congeniti si tratterebbe di anomalie parziali di sviluppo del foglietto medio embrionale, paragonabili alle ipertrofie ossee localizzate ad un arto o al segmento di un arto. In favore della teoria di Meige sono stati addotti parecchi argomenti: il carattere metamerico dell'edema, che permetterebbe di applicare alla patogenesi di questa affezione la teoria metamerica di Brissaud (1); la frequente bilateralità (« disposizione paraplegica »); la non rara associazione ad altre turbe trofiche ossee o muscolari (Trepsat); la possibile insorgenza con carattere d'infezione brusca e febbrile, non dissimile dalla poliomielite anteriore acuta (Rapin); la frequente concomitanza di una spina bifida occulta (André-Léri, Cornil e Roussy, Sorrel e

(1) Questo criterio ha oggi perduto molto del suo valore: alla teoria della metameria spinale di Brissaud sono state fatte serie obbiezioni; inoltre la ripartizione segmentaria può aversi anche all'infuori di lesioni dei centri nervosi. Così, p. es., Rocher ha descritto recentemente un'ipertrofia elefantiasica segmentaria della gamba sinistra di un bambino, dovuta alla presenza di un voluminoso angioma cavernoso dell'arto inferiore sinistro. (Soc. d. Méd. et d. Chir. d. Bordeaux, 3 novembre 1922; riferito nella Presse Médicale del 1922, n. 100, pag. 1092). Cfr. tuttavia Günther. Zschr. f. angew. Anat., vol. V, pag. 268, 1920.

Oberthur, ecc.); la coesistenza di un trofoedema unilaterale con una lombo-sciatica dello stesso lato (Meige), il che deporrebbe per un'origine comune radico-midollare dei due processi; infine la constatazione di un trofoedema preceduto da *herpes zoster* (Rozenzwit).

Secondo la teoria linfatica, sostenuta sopra tutto da Valobra, il trofoedema sarebbe invece in rapporto con un'alterazione della secrezione e della circolazione linfatica, sotto l'influenza del sistema nervoso: si tratterebbe di un fenomeno di eccito-secrezione localizzata della linfa, che, per la sua rapidità, provocherebbe un transitorio squilibrio tra la circolazione della linfa stessa e quella del sangue. Anche la malattia di Quincke viene considerata da Valobra come un'ipersecrezione linfatica circoscritta transitoria della cute. Valobra consiglia perciò nel trofoedema la cura atropinica, allo scopo appunto di combattere l'abnorme secrezione linfatica. André-Léri ha voluto conciliare, almeno in parte, la teoria nervosa di Meige con quella linfatica di Valobra: egli ammette che la lesione nervosa agisca, nel determinismo del trofoedema, sopra tutto per mezzo di un'influenza sulla circolazione linfatica: però nel senso di produrvi una stasi, non un aumento di secrezione. Partendo da questi concetti, André-Léri ha applicato in qualche caso di trofoedema un procedimento già preconizzato da Walther nella cura dell'elefantiasi degli arti inferiori dovuta a stasi linfatica, e cioè la derivazione linfatica diretta, dall'arto inferiore alla parete addominale, per mezzo di un drenaggio di gomma introdotto profondamente nel tessuto sottocutaneo (1). Questa terapia chirurgica avrebbe dato buoni risultati. L'importanza della pletora linfatica è sostenuta pure da Mauriac, il quale però tiene in gran conto anche le influenze endocrine e nervose: terapeuticamente, egli consiglia l'ascesso da fissazione.

Altri autori ammettono, invece, che il trofoedema abbia un'origine vascolare, e cioè che sia in rapporto con alterazioni del circolo arterioso-capillare, oppure del circolo venoso. Essi pensano ad una paralisi dei vasocostrittori con dilatazione dei capillari, oppure ad un'eccitazione dei vasodilatatori: l'effetto fisiologico sarebbe il medesimo nei due casi, ma sarebbero diverse le vie interessate; infatti, i vasocostrittori appartengono al sistema simpatico, abbandonano il midollo spinale attraverso le radici anteriori, e vanno alla periferia — per il cordone marginale del simpatico — in parte con le ramificazioni nervose dei vasi, in parte coi nervi spinali; invece i vasodilatatori (sui quali però le nostre conoscenze sono meno precise) appartengono al sistema cerebro-spinale, abbandonano il midollo per le radici posteriori, e vanno alla periferia decorrendo coi nervi misti spinali (Kappis). È stato osservato da più parti che la teoria vasomotoria permetterebbe di riavvicinare il trofoedema all'edema angioneurotico di Quincke, col quale talora esso si accompagna o si alterna in uno stesso soggetto. A sostegno di questa teoria si può invocare anche la frequenza con la quale il trofoedema si associa od intreccia con turbe vasomotorie, come dermografismo, cianosi, asfissia locale, orticaria: anzi a

(1) Cfr. a questo proposito anche il metodo di drenaggio linfatico usato nell'*elephantiasis cruris* dal PAYR (descritto da HAUBENREISSER, Zbl. f. Chir., n. 2, 1921, e n. 14, 1922).

proposito di quest'ultima giova ricordare con Ebbecke che l'orticaria si può considerare come il primo gradino di una scala di reazioni, le quali dall'iperemia semplice funzionale con accelerazione della corrente sanguigna, giungono — passando per l'iperemia con rallentamento della circolazione — fino all'edema ed alla stasi. Recentemente L. Lévi ha riunito le affezioni accessionali angioneurotiche sotto la rubrica di *angiocrinosi*, ponendo a fondamento di esse l'eccitabilità dei nervi vasodilatatori e vasocostrittori (linfosecretori) per effetto di turbe funzionali endocrine, e specialmente d'instabilità tiroidea: ciò si accorda anche con l'opinione di H. Embden, il quale attribuisce ugualmente molte turbe angioneurotiche a fenomeni d'ipotiroidismo; queste dottrine si ricongiungono alla teoria endocrino-simpatica del trofoedema, di cui parleremo tra poco. Per completare la nostra esposizione, diremo infine che qualche autore, basandosi sulla comparsa di edemi premonitori del trofoedema o ad esso sovrapposti, ha voluto dare importanza a supposte alterazioni del circolo venoso.

Lo studio delle turbe vasomotorie nel trofoedema richiamerà forse in avvenire la massima attenzione da parte dei patologi, poichè vi sono dei dati importanti di recente acquisizione, i quali hanno modificato alcuni principî dell'emodinamica classica. Per mezzo della tecnica capillaroscopica, introdotta nella clinica da O. Müller e dai suoi allievi (Weiss, Parrisius, Niekau, ecc.), si è potuto constatare che le vie circolatorie più periferiche le quali si trovano sotto il dominio d'influenze nervose, non hanno soltanto la tendenza fondamentale a restringersi o a dilatarsi, come si riteneva in passato (donde i concetti delle nevrosi vasocostrittrici e vasodilatatorie); ma si è visto che nei capillari e nei pre-capillari compaiono frequentemente dei fatti di spasmo accanto a dei fatti di atonia. Tale comportamento, in sè fisiologico, è spesso abnormemente accentuato; vi sono molte persone, le quali presentano alla capillaroscopia una vera sindrome spastico-atonica, caratterizzata da alternative regolari o capricciose di contrazioni e di dilatazioni dei piccoli vasi periferici. Questo fenomeno motorio, associato ad un fenomeno secretorio e cioè ad una abnorme permeabilità delle pareti vasali, costituisce appunto la base di quello che Otfried Müller ha chiamato la *diatesi vasoneurotica* (vasomotorismo): diatesi la quale, nelle sue forme lievi, è molto diffusa e riconoscibile a tutte le età; e che rappresenta spesso un fattore di grande importanza nell'insorgenza di processi patologici localizzati, talora anche assai gravi (malattia di Raynaud, eritromelalgia, ecc.). Abbiamo detto che uno dei fenomeni caratteristici della diatesi vasoneurotica è rappresentato dall'abnorme permeabilità delle pareti vasali; ora le ricerche della scuola di O. Müller hanno dimostrato la singolare importanza di questo fenomeno: infatti, nelle vasoneurosi che si accompagnano ad edema — p. es. l'orticaria e l'edema di Quincke — si osserva una altissima capacità di trasudazione delle pareti capillari, anche se i vasi non sono dilatati o se il loro contenuto si trova sotto pressione aumentata. Questi fatti si accompagnano a turbe dell'equilibrio simpatico (disergia neuro-vegetativa) e ad alterazioni del sistema endocrino: è notevole a questo proposito che gravi alterazioni capillari sono state osservate da O. Müller nel mixedema e nel morbo di Basedow, e da Jürgensen negli stati ipotiroidei post-operatori.

Tutti questi risultati inciterebbero dunque a studiare coi metodi della capillaroscopia anche il trofoedema: almeno negli stati iniziali, perchè in seguito la presenza dell'edema disturberebbe l'esame (Niekau). È veramente peccato che questa tecnica richieda un dispositivo molto complesso e costoso, sì che pochissimi ricercatori hanno avuto finora la fortuna di potersene servire (1).

Un altro fatto che sembra dimostrare l'importanza delle turbe circolatorie nel trofoedema, è stato messo recentemente in evidenza da autori francesi (Cornil e Roussy, Garnier e Huguenin, ecc.): confrontando in casi di trofoedema unilaterale il valore della pressione arteriosa e le oscillazioni all'apparecchio di Pachon dal lato sano e da quello malato, essi hanno trovato aumento dell'indice oscillometrico nell'arto trofoedematoso.

Infine, sono interessanti le recenti comunicazioni di Leriche, il quale in un caso di trofoedema post-traumatico dell'arto inferiore e in un altro caso di edema duro della mano pure consecutivo a trauma, ha praticato con pieno successo la simpatectomia periarteriosa. Questa operazione agisce modificando il regime circolatorio periferico; probabilmente, come suppongono Brüning e Stahl, essa sopprime o diminuisce uno stato di abnorme eccitazione del simpatico; il buon esito della simpatectomia nel trofoedema sembra dunque confermare l'importanza dell'elemento vasomotorio nella genesi di questa malattia.

E veniamo ora ad un'altra teoria del trofoedema: quella dell'origine endocrino-simpatica. Che nei casi di sindrome di Meige esista una disposizione costituzionale rappresentata dal sistema nervoso vegetativo labile ed ipereccitabile, è ammesso da J. Bauer e da Kehrer; abbiamo veduto pure (e credo inutile di ripetermi) che da più parti sono stati illustrati, nei casi di trofoedema, sintomi di alterata funzionalità tiroidea, surrenale, genitale, ed anche pituitarica. La teoria endocrino-simpatica del trofoedema è stata sviluppata particolarmente da Ayala, il quale ha rilevato pure com'essa permetta, in certo senso, di conciliare fra loro tutte le altre teorie: infatti, nelle sindromi endocrino-simpatiche si possono avere sintomi sia di modificazioni degli scambi organici, sia di alterato sviluppo dei tessuti (compreso il connettivo: Schafer), sia di turbata funzionalità neurovegetativa (secretoria, vasomotoria, ecc.). Anche secondo Pende la disturbata funzionalità di ghiandole a secrezione interna può avere per conseguenza da un lato ipotonia dei capillari venosi e linfatici, e quindi torpore più o meno notevole del circolo linfatico e venoso; dall'altro diminuzione dell'attività secretoria degli endoteli vasali e degli spazi linfatici, alterazioni nella formazione e nella composizione della linfa stessa, azione disturbatrice diretta od indiretta sul trofismo e sulle funzioni dei tessuti.

Ricorderò, infine, che Parhon e Cazacou hanno dato importanza, nella patogenesi della sindrome di Meige, anche ad un alterato ricambio dei sali di calcio e conseguente perturbazione dei fenomeni osmotici tra pelle e tessuto cellulare sottocutaneo: questa supposizione è perfettamente verosimile, ed anzi si potrebbe dire ch'è un corollario della teoria endocrino-simpatica del trofo-

---

(1) Cfr. anche i lavori di HISINGER-JÄGERSKIÖLD (Acta med. Scand., vol. LVIII, fasc. 2-3, 1923), e di VIGEVANI (Arch. d. Pat. e Clin. med., vol. II, fasc. 3, 1923).

edema. Infatti, a parte anche la constatazione che il contenuto di Ca del siero sembra modificato negli stati che, come il trofoedema, si accompagnano ad alterata funzionalità tiroidea (1), sono noti i rapporti che le turbe dell'equilibrio dei Ca-ioni hanno da un lato con la quantità dei liquidi riversati nel tessuti (2), dall'altro con l'eccitabilità dei centri nervosi; inoltre le ricerche di Fr. Kraus e della sua scuola hanno dimostrato che esiste sinergia ed identità tra l'azione dei Ca-ioni e quella del sistema simpatico, come tra l'azione dei K-ioni e quella del sistema parasimpatico; e che i nervi vegetativi regolano la ripartizione degli elettroliti nelle cellule, per cui il simpatico è causa di predominio nell'azione cellulare dei Ca-ioni, e il parasimpatico dei K-ioni (Kraus e Zondek). Si comprende quindi facilmente come turbe della funzionalità dei nervi vegetativi debbano modificare l'equilibrio del sistema degli elettroliti, e in particolare come possano ripercuotersi sopra il metabolismo del calcio le turbe del simpatico e delle ghiandole sensibilizzatrici del simpatico (tiroide, capsule surrenali): queste turbe sono frequentemente dimostrabili, come abbiamo visto, nel trofoedema, e per conseguenza è probabile che in tale malattia sia alterato il ricambio dei sali di Ca. La vecchia ipotesi di Parhon e Cazacou si accorda dunque con le dottrine più recenti: essa sembra confermata anche dai notevoli vantaggi ottenuti in uno dei miei malati con una cura intensiva a base di sali di Ca (Afenil).

Alla teoria endocrino-simpatica del trofoedema si può forse obbiettare che in alcuni casi il disturbo del sistema vegetativo e degli organi a secrezione interna è più sospettabile od intuibile, che non dimostrabile in modo veramente positivo. È giusto però osservare che fra gli autori i quali si sono occupati della sindrome di Meige, soltanto i più recenti hanno potuto valersi dei mezzi d'indagine più adatti per esplorare la funzionalità del simpatico e degli organi endocrini; sicchè da questo punto di vista parecchi casi della vecchia letteratura non sono completamente utilizzabili. Viceversa, come ho già accennato, la teoria endocrino-simpatica del trofoedema si concilia assai bene con l'interdipendenza del sistema nervoso, della circolazione sanguigna e della circolazione linfatica; è noto che il problema di queste e di altre correlazioni (*sizigiologia* di F. Kraus) ha acquistato un'importanza capitale in medicina, sì che riesce ormai difficile di accettare le interpretazioni patogenetiche le quali suppongono l'alterazione anatomica o funzionale di un solo organo od apparato.

---

(1) Che esistano queste modificazioni sembra ormai accertato; però, mentre LEICHER (Verh. d. 34. Kongr. d. D. Ges. f. inn. Med., pag. 417, 1922) ammette un aumento di Ca del siero negli stati ipotiroidei e una diminuzione nell'ipertiroidismo, altri autori giungono a risultati diversi: così PARHON (Endocrinology, vol. VII, pag. 311, 1923) trova diminuzione del Ca nel siero degli animali stiroidati; ed HERZFELD e LUBOWSKI (Dtsch. mediz. Wochenschr., n. 19-20, 1923) riferiscono che il Ca del siero è aumentato nel morbo di BASEDOW.

(2) Per ciò che riguarda particolarmente gli edemi, sono interessanti le esperienze di HAMBURGER sulla circolazione artificiale nella zampa della rana: se il liquido impiegato nell'esperienza aveva una determinata concentrazione di Ca-ioni, si poteva impedire la formazione di edema; questo invece si produceva, se la concentrazione dei Ca-ioni era troppo scarsa. (Cfr. anche BILLIGHEIMER, *Klin. Wochenschr.*, n. 22, 1923).

Lo studio patogenetico del trofoedema è reso più difficile dalla mancanza quasi assoluta di ricerche anatomo-patologiche. Non esiste, ch'io mi sappia, nessuna necroscopia completa con esame istologico del sistema nervoso e delle ghiandole a secrezione interna; ed anche le ricerche anatomo-patologiche limitate agli arti trofoedematosi sono estremamente scarse. In un caso descritto clinicamente da Rapin, Long trovò all'esame istologico infiltrazione adiposa e iperplasia connettivale, senza alterazioni vascolari e senza essudati interstiziali; il derma e il tessuto adiposo sottocutaneo erano molto ispessiti; invece le fibre nervose, non ostante l'ipertrofia delle guaine lamellari e del tessuto interfascicolare, erano integre; le fibre muscolari in alcuni punti erano dissociate dal tessuto adiposo interstiziale. Però, come osserva giustamente Dejerine, questo è un reperto di stadio avanzato; ora nei periodi tardivi della malattia, nei quali si producono turbe trofiche a carico dei diversi tessuti dell'arto colpito, non si ha più a che fare con l'edema puro e semplice; invece all'inizio (a giudicare almeno dai caratteri clinici) è probabile che l'unica o quasi unica lesione sia costituita dall'infiltrazione del tessuto cellulare sottocutaneo. È facile comprendere, però, che gli stadi iniziali della malattia potrebbero cadere sotto il controllo anatomo-patologico soltanto per circostanze eccezionali e fortuite. D'altra parte, la biopsia in un arto edematoso non sarebbe del tutto scevra di pericolo, e difficilmente si oserebbe chiedere il consenso del malato per un esame del genere. Forse, come già accennavo, si potrebbero applicare utilmente allo studio delle fasi iniziali del trofoedema i metodi della capillaroscopia, ma non mi risulta che finora ciò sia stato tentato.

***

Dal punto di vista etiologico, le nostre conoscenze sulla sindrome di Meige sono pure assai deficienti. Vi sono dei casi congeniti e familiari di trofoedema: le ricerche genealogiche finora pubblicate, relative alle famiglie di trofoedematosi, sembrerebbero dimostrare che si tratta dell'eredità di un carattere dominante secondo le leggi mendeliane; infatti, il trofoedema ereditario verrebbe trasmesso, nel corso delle generazioni, soltanto da individui che sono essi stessi trofoedematosi, e non si verificherebbe mai la sua comparsa quale carattere recessivo in figli i cui genitori non avevano presentato la sindrome di Meige (1). Tra le famiglie di trofoedematosi è celebre quella descritta da Milroy (New York Med. Rec., 1893): su 97 membri della famiglia ripartiti in sei generazioni, 22 erano affetti da trofoedema.

Accanto alle forme congenite esistono quelle acquisite, spesso secondarie (come si è già accennato) a malattie infettive. In alcuni casi, infine, sembra evidente l'importanza del terreno eredo-luetico (Castex, Marciano).

In uno dei miei malati (caso 1°), come in parecchi altri descritti nella letteratura, era preceduto alcuni mesi prima il tifo addominale. Si potrebbe, a

(1) Cfr. J. BAUER. *Vorlesungen über allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre.* Berlin, Springer, 1921.

tutta prima, pensare ad un'alterazione del sistema linfatico dovuta al bacillo di Eberth, essendo che questo microrganismo si localizza di preferenza in organi linfatici (follicoli intestinali, placche del Payr, ghiandole mesenteriche); però è molto più verosimile che nel nostro caso — e in genere in tutti i casi di trofoedema consecutivi a malattie infettive — si abbia a che fare piuttosto con turbe simpatiche ed endocrine di origine infettiva o tosso-infettiva, paragonabili ad altre numerose manifestazioni che sono state osservate a carico del sistema nervoso e delle ghiandole a secrezione interna in seguito alle infezioni più svariate. In tutte le malattie infettive — scrive Guillaume — sia che terminino con la morte, sia che vengano a guarigione, il sistema neuro-ghiandolare della vita organo-vegetativa sembra occupare un posto preponderante, ed è verosimile che la tossiemia e la tossinemia colpiscano anzi tutto il sistema simpatico propriamente detto e l'apparato cromaffine che ad esso è strettamente associato. Quanto all'ileo-tifo in particolare, esso può determinare lesioni anatomiche e funzionali di numerosi organi endocrini (Pende); così sono note — oltre alla strumite tifosa studiata dal De Quervain — l'atrofia infiammatoria post-tifica della tiroide (1) e quella dell'ipofisi; si sa pure che il tifo figura non di rado nell'anamnesi di soggetti con sindromi d'ipogenitalismo tardivo e di tetania; infine sono ben conosciute certe sindromi endocrine che l'infezione eberthiana determina talora in forma acuta (ipo- ed asurrenalismo). Tutti questi dati rendono dunque verosimile l'ipotesi, che l'insorgenza della sintomatologia offerta dal nostro paziente sia in rapporto — oltre che con turbe simpatiche che cercheremo di precisare in seguito — anche con alterazioni funzionali della tiroide e di altri organi a secrezione interna, consecutive alla sofferta infezione tifica. Naturalmente non si può escludere — ed anzi si può ritenere abbastanza probabile — che la *noxa* infettiva o tosso-infettiva abbia colpito un organismo la cui « formola endocrina » non era neppure in precedenza normale; in altre parole, che il terreno individuale offrisse già delle condizioni particolarmente favorevoli allo stabilirsi di quelle alterazioni anatomiche o funzionali di organi endocrini che noi riteniamo importanti per il determinismo della sindrome di Meige.

Quanto agli altri tre casi, non risulta dall'anamnesi alcun momento etiologico che si possa con qualche probabilità mettere in rapporto con l'insorgenza del trofoedema; invece anche qui possiamo ammettere la preesistenza di anomalie della formola endocrina, consistenti principalmente in note d'ipotiroidismo, e che con ogni verosimiglianza hanno contribuito a creare la disposizione ad ammalare di trofoedema.

A proposito dell'etiologia generale della malattia, si deve del resto ritenere con Cassirer che i casi riuniti sotto questa denominazione abbiano origini

---

(1) Secondo FLECKSEDER (Wien. kl. Wochenschr., n. 2, 1922) le alterazioni post-tifiche della tiroide sarebbero in rapporto con la deficiente irrorazione sanguigna di quest'organo nel corso della malattia: si sa dalle ricerche di MANSFELD che la tiroide è sensibilissima alla deficienza di ossigeno. Il diminuito afflusso di sangue alla ghiandola sarebbe dovuto, secondo FLECKSEDER, al fatto che nel tifo si ha spiccata iperemia addominale, sia per la esistenza di focolai infiammatori, sia per fatti di paralisi vasomotoria (di origine tossica) nel dominio dello splancnico; donde una relativa anemia nelle altre sezioni del corpo.

assai svariate; anche Léri dice che la parola trofoedema designa più una sindrome che una malattia: ed è facile intendere, dopo quanto si è detto, come le cause atte a produrre le turbe endocrino-simpatiche, che sono verosimilmente alla base del trofoedema, possano essere molteplici e diverse.

***

I dati clinici e le interpretazioni patogenetiche più accettate concordano, come abbiamo visto, nel considerare il trofoedema — almeno nella sua fase iniziale — come un edema vero e proprio, nel comune significato della parola. Mi sembra perciò interessante (anche perchè non mi risulta che sia stato fatto finora) di esaminare la questione dell'insorgenza della sindrome di Meige dal punto di vista delle moderne dottrine dell'edema, le quali si orientano verso un indirizzo notevolmente diverso da quello seguito fino a pochi anni or sono.

È noto che l'origine dell'edema in generale è stata ed è tuttora oggetto di discussioni, le quali vertono su tutta l'economia idrica dell'organismo, e in particolare sulla funzione del tessuto connettivo sottocutaneo: questo tessuto al quale si era attribuito per molto tempo il semplice ufficio di sostegno o d'impalcatura, ha acquistato nella moderna fisio-patologia una notevolissima importanza; Eppinger lo considera come una macchina ausiliare inserita nella circolazione; Volhard lo definisce sinteticamente il «pre-rene» (*Vorniere*); Schade mette in rilievo numerose funzioni fisico-chimiche del connettivo, in rapporto alla meccanica colloidale, ai processi di diffusione, ai depositi di acqua, sali e sostanze del ricambio organico, e alla regolazione della pressione osmotica e della concentrazione degli ioni (mantenimento della isotonia e della isoionia) (1).

Lo studio degli edemi si ricongiunge a quello della formazione della linfa: formazione che si volle spiegare dapprima in via puramente fisica, e cioè con processi di filtrazione (Ludwig) e di osmosi (Starling) tra il sangue e il liquido dei tessuti, mentre in seguito parve necessario di ammettere anche un'attività secretoria degli endoteli delle pareti capillari. Quest'ultima ipotesi, sostenuta principalmente da Heidenhain e poi da Hamburger, fu però alla sua volta molto combattuta; anche recentemente Möllendorf ha portato contro di essa nuove ed efficaci argomentazioni.

La questione è tuttora controversa; inoltre essa è complicata da elementi che in passato erano stati trascurati. Infatti, si può ormai tenere per certo che i momenti meccanici — alterata pressione capillare, aumentata pressione venosa, diminuzione dell'elasticità dei tessuti — sono insufficienti a spiegare l'insorgenza degli edemi (Fodor e Fischer); e che sono pure insufficienti a spiegarla i processi di diffusione e di osmosi (Fr. Kraus e S. G. Zondek); è necessario prendere in considerazione anche un altro fatto, e cioè che nella parete

(1) Qualche autore insiste anche sulla funzione endocrina del tessuto connettivo. Questo punto richiede certamente ulteriori studi, trattandosi di ipotesi ancora non bene dimostrate; si vedano tuttavia le ingegnose osservazioni di PITTALUGA (Real Academia de Medicina, Madrid, 1922).

capillare concorrono, come si esprime Schade, due sistemi colloidali, con la loro attitudine (determinata appunto dai colloidi) ad attrarre liquido: ossia, come si dice più brevemente, con la loro pressione di rigonfiamento, o meglio pressione oncotica (1). A questo fattore fisico-chimico dell'edema fu data la massima importanza da M. H. Fischer, il quale, in base a numerose e interessanti esperienze, spiegò la formazione dell'edema con un rigonfiamento primario dei colloidi dei tessuti, prodotto per effetto di turbe locali dell'ossidazione e conseguente maggior produzione di acidi nei tessuti stessi. La teoria di M. H. Fischer, che permetteva di spiegare l'edema senza il sussidio di processi vitalistici, fu accolta favorevolmente da alcuni autori; però si vide subito ch'essa prestava il fianco a molte critiche, ed oggi si può dire che il concetto fondamentale di Fischer sembra esatto, ma che le singole parti della sua teoria hanno dovuto subire modificazioni assai considerevoli. Anzi tutto, dai lavori di Ellinger e della sua scuola risulterebbe che nell'economia idrica hanno importanza non tanto i colloidi allo stato di *gel*, come ammetteva M. H. Fischer, quanto quelli allo stato di *sol*. Ma sopra tutto, le ricerche accuratissime di Schade e dei suoi collaboratori hanno dimostrato che i rapporti tra acidificazione e rigonfiamento degli elementi connettivali sono sensibilmente diversi da quanto aveva affermato Fischer: e cioè è vero che le fibre collagene si rigonfiano in ambiente acido, ma la sostanza fondamentale del connettivo si rigonfia invece in ambiente alcalino; inoltre, la misurazione intravitale della concentrazione degli H-ioni nell'edema dei malati dimostra che l'acidificazione supposta da Fischer non esiste; questi fatti si accordano anche con la constatazione che nelle acidosi generalizzate (diabete grave, ecc.) si produce tutto il contrario dell'edema, ossia un « disseccamento » del liquido dei tessuti. Le obbiezioni di Schade sembrano ricevere conferma anche dalle ricerche di J. Loeb sui rapporti fra rigonfiamento dei colloidi e concentrazione degli H-ioni: Loeb ha dimostrato che entro i limiti di p^H normali per i mammiferi il rigonfiamento dei colloidi aumenta col crescere dell'alcalinità e diminuisce col crescere dell'acidità. Schade e Menschel hanno anche messo in evidenza il fatto, che la genesi degli edemi non è unica, poichè in alcuni di essi prevale l'elemento meccanico, ossia l'aumento di pressione nei capillari venosi (edemi da stasi); in altri l'elemento osmotico, rappresentato dalla ipertonia osmotica (edemi infiammatori); in altri ancora l'elemento oncotico o della pressione di rigonfiamento (edemi prodotti dagli alcali — carbonati, diamine — e dai sali jodici); si trova tuttora allo studio la genesi degli edemi nefritici, che sembra essere, anche dal punto di vista fisico-chimico, affatto peculiare. Le argomentazioni svolte da Schade contro la teoria di M. H. Fischer sono certo molto valide e si basano

(1) Col nome di pressione di rigonfiamento (*Quellungsdruck*) si designa propriamente la pressione necessaria a spremere — in condizioni di equilibrio — l'acqua da un colloide allo stato di *gel*: il *gel* sottoposto a questa pressione ha poi una tendenza altrettanto forte ad assumere acqua, e questo fatto si esprime pure mediante la denominazione di « *Quellungsdruck* ». La pressione prodotta dai colloidi in soluzioni si differenzia per varie ragioni dal *Quellungsdruck* delle gelatine, e si chiama più esattamente, secondo Schade e Menschel, pressione oncotica (ὄγκος = rigonfiamento). La pressione oncotica del siero di sangue è di 3-4 cm Hg. (Starling, Shade e Menschel).

su ricerche condotte in modo assai preciso; vi è però qualche punto che non viene interamente chiarito neppure da Schade; p. es. è innegabile che la comparsa di edemi negli stati ipotiroidei, nei quali, per generale consenso, si ha diminuzione dei processi ossidativi e direzione acidotica del ricambio intermedio, sembrerebbe in accordo col concetto originario di Fischer. È vero tuttavia, che in questi casi, e specialmente nelle forme di vero e proprio mixedema, Schade tende ad ammettere non tanto dei fatti di *Quellung* nello stretto senso della parola, quanto una deposizione di sostanze estranee: il che sarebbe confermato dal reperto di una massa colorabile con l'ematossilina nel tessuto connettivo dei mixedematosi. Si ha però l'impressione che questo punto non sia ancora sufficientemente chiarito: e Schade stesso finisce col supporre che nel mixedema esistano delle modificazioni profonde nel metabolismo del connettivo, la cui conseguenza sarebbe che il comportamento chimico-colloidale di questo tessuto non corrisponderebbe più a quello che si verifica in condizioni normali. La questione è certamente complicata dal fatto che vi sono forme di passaggio ed intrecci fra edemi propriamente detti e mixedema.

Alla dottrina di Fischer era stata infine rivolta l'obbiezione, che nell'edema noi non siamo di fronte ad un rigonfiamento degli elementi cellulari, ma ad una raccolta di liquido nelle lacune dei tessuti. Però questa obbiezione che pareva validissima, è risultata priva di fondamento, dacchè ricerche anatomiche eseguite con estrema cura e precisione da Hülse hanno dimostrato che l'edema comincia realmente con uno stadio il quale potrebbe chiamarsi di preedema istologico, e che è caratterizzato dal rigonfiamento isolato degli elementi cellulari. Anche Guggenheimer dice che l'imbibizione edematosa comincia anzi tutto con un rigonfiamento (in senso fisico-chimico) delle cellule dei tessuti, rigonfiamento a cui prendono pure parte gli endoteli dei capillari linfatici e sanguigni: a causa di questa partecipazione si produce, con l'aumentare del rigonfiamento, un ostacolo al deflusso del sangue e della linfa; e allora, in secondo tempo, avviene la raccolta di goccie di liquido negl'interstizi dei tessuti, la quale è caratteristica dell'edema in fase avanzata o edema propriamente detto. Ciò si accorda benissimo con recenti ricerche sperimentali di Dietrich, le quali dimostrerebbero che le circostanze che influiscono sul comportamento chimico-colloidale del tessuto hanno importanza soltanto in unione a turbe circolatorie.

Il dibattito intorno alle dottrine di M. H. Fischer ha condotto dunque a queste conclusioni: non è esatto che l'edema in generale sia prodotto da variazioni della pressione di rigonfiamento, e sopra tutto che queste modificazioni siano sempre in rapporto con l'acidosi; invece, è vero che le modificazioni suddette esistono ed hanno importanza — maggiore o minore — nel meccanismo di produzione di tutte le forme dell'edema; poichè, essendovi nell'intero organismo dei colloidi idrofili, non è concepibile uno spostamento normale o patologico di acqua senza la partecipazione delle energie oncotiche (Schade e Menschel). Nel determinismo degli edemi vi è dunque certamente un elemento fisico-chimico da considerare, accanto agli altri fattori già noti.

Infine, è necessario accennare alle ricerche cliniche e sperimentali di Eppinger sugli edemi e sulla loro cura per mezzo della tiroidina: anche queste ricerche sembrano porre al primo piano i processi che si svolgono nella cellula

stessa, anzi che quelli che si compiono negl'interstizi dei tessuti. Eppinger suppone, in base a numerosi dati clinici e sperimentali, che il rene non sia l'unico fattore il quale condiziona la diuresi, ma che i tessuti abbiano anch'essi importanza nel metabolismo dell'acqua e dei sali: la regolazione di questa circolazione di liquidi extra-vascolari sarebbe dovuta principalmente alla ghiandola tiroide. L'estratto tiroideo sarebbe, secondo Eppinger, un vero diuretico extra-renale, che eserciterebbe un'azione efficace sopra questa sezione del metabolismo idrico, inaccessibile ai comuni diuretici renali: nelle forme idropiche ed edematose esso accelererebbe la disintegrazione dell'albumina dei trasudati, e renderebbe così possibile il passaggio nel sangue del liquido dell'edema; in altre parole, esso determinerebbe una diuresi idremica (1). Negli stati ipotiroidei, nei quali è meno attivo il ricambio dell'albumina, si produrrebbe una stasi di molecole albuminoidee nei tessuti, e conseguentemente, a causa dell'idrofilia dei colloidi, una fissazione di maggiori quantità di acqua (ed anche di sali). In conclusione, le ricerche di Eppinger accentuano l'importanza, nello studio degli edemi, dell'elemento endocrino rappresentato dalla deficiente funzione tiroidea. I rapporti fra edemi e funzione tiroidea sono dimostrati anche da un altro ordine di fatti: in casi di nefropatie idropigene Fr. Müller ha trovato alterazioni della tiroide; questo autore conferma l'azione diuretica della tiroidina, e ricorda pure che due allievi di Aschoff (Fischer e Segawa) hanno illustrato alcune relazioni che intercedono fra lesioni tiroidee e nefropatie. E Maliwa, che ha studiato con grande precisione il ricambio in soggetti edematosi affetti dalla così detta osteomalacia da fame, descrive nei suoi malati parecchi sintomi di ipotiroidismo benigno nel senso di Hertoghe, e ritiene verosimile — anche per il buon esito dell'opoterapia specifica — una compartecipazione della tiroide e forse anche di altre ghiandole endocrine nella produzione della sindrome edematosa.

Non vanno poi trascurati i rapporti che il metabolismo idrico ha con la secrezione ipofisaria: rapporti, però, ancora poco chiari, come fa notare Ellinger: infatti, sperimentalmente i preparati di ipofisi (lobo posteriore) sembrano spesso inibire la diuresi, e ciò si accorda con l'esperienza clinica (pituitrino-terapia del diabete insipido); ma d'altra parte, ricercatori autorevoli, come Schafer, Cushny e Lambie attribuiscono agli estratti di lobo posteriore d'ipofisi un'azione nettamente diuretica. È difficile stabilire se si abbia a che fare con più ormoni antagonisti o con vari stadi d'azione antagonistici d'uno stesso ormone (2). È notevole, infine, che in qualche caso di nefropatia idropico-degenerativa Fr. Müller ha trovato lesioni a carico del lobo anteriore dell'ipofisi.

Interessanti per la questione di cui ci occupiamo sono anche le ricerche sperimentali di Azzi: questo autore ha osservato che le sostanze ad azione vasodilatatrice (p. es. l'idrato di cloralio e il nitrito d'amile) favoriscono la forma-

(1) Maase e Zondek (*Das Hungerödem*. Leipzig, Thieme, 1920) credono che l'effetto diuretico della tiroidina si possa spiegare, più semplicemente, con un'azione tonica di questa sostanza sul miocardio. Tale spiegazione non sembra però troppo convincente; per lo meno gli AA. non ne dànno la dimostrazione.

(2) Cfr. Oehme, D. Arch. f. klin. Med., vol. CXXVII, pag. 261, 1918.

zione dell'edema; e che tale formazione viene invece moderata dalle sostanze vaso-costrittrici, p. es. dall'idrastina, dall'ipofisina, e in modo particolarmente spiccato dall'adrenalina. Perciò Azzi dà importanza nella produzione degli edemi non soltanto alle alterazioni degli endoteli, ma anche alle vaso-dilatazioni in genere, comprese quelle di origine nervosa; egli ritiene poi che alcune forme di edema debbano riferirsi ad una deficienza di adrenalina: deficienza ormonica, che dev'essere valutata a parte, ossia separatamente dalle turbe vasomotorie. Anche Lenaz ammette che l'edema possa essere una manifestazione di squilibrio ormonico, e in particolare di iposurrenalismo.

Ora mi sembra che in base a tutti questi numerosi dati e considerazioni relativi alla produzione degli edemi, si possa esaminare sotto un nuovo punto di vista e in accordo con la moderna fisio-patologia, anche il problema della patogenesi della sindrome di Meige; segnatamente mi pare interessante di ricercare e studiare i rapporti che questa sindrome ha con le turbe endocrino-simpatiche in genere, e con le alterazioni della funzionalità tiroidea in ispecie. Non si tratta, evidentemente, di formulare nuove dottrine patogenetiche del trofoedema, ma soltanto di riesaminare la questione in base alle ricerche più recenti, tenendo conto dei fatti e delle teorie che siamo venuti esponendo.

Poichè nel trofoedema è esclusa una deficienza della funzione renale, noi siamo tratti a ricercare l'origine della ritenzione di acqua in cause extra-renali, ossia in una disposizione all'edema (*Oedembereitschaft*) degli organi e dei tessuti. Noi possiamo allora pensare che tale condizione sia prodotta primitivamente da modificazioni del grado di rigonfiamento e della dispersità dei colloidi dell'organismo; modificazioni le quali avrebbero per effetto di aumentare la pressione di rigonfiamento (*Quellungsdruck*) dei liquidi organici e degli elementi cellulari, con conseguente abnorme ritenzione in essi di acqua. Circa il *primum movens* delle modificazioni colloidali si può supporre che abbiano importanza alterazioni della funzionalità degli organi a secrezione interna, e specialmente della ghiandola tiroide. Questo meccanismo patogenetico, in accordo con le moderne vedute, mi sembra che spieghi sufficientemente come da turbe endocrine e specialmente tiroidee si possa giungere alla formazione del trofoedema; secondo Veil è precisamente caratteristico degli edemi a base endocrina che la ritenzione di acqua avvenga, più che negl'interstizi dei tessuti, negli elementi stessi che compongono i tessuti. E l'effetto favorevole dei sali di calcio (Afenil) nel trofoedema potrebbe dipendere — oltre che dall'azione sensibilizzatrice sul simpatico, precedentemente rilevata — anche dal fatto che il calcio conduce, com'è noto, a disidratazione dei colloidi (1).

I risultati delle ampie e ripetute ricerche che ho potuto compiere soprattutto nel mio primo malato (R. P.) confermano assai bene l'interpretazione patogenetica suddetta: naturalmente non era possibile verificare lo stato di tutti i colloidi organici, ma era possibile almeno di studiare lo stato dei colloidi del siero, come appunto io ho fatto. Abbiamo detto che la deficiente funzione tiroidea (di cui esistevano parecchie note nel mio malato) ha per conseguenza

(1) Cfr. Kongresszbl. f. d. ges. inn. Med., vol. XXIII, pag. 196, 1922.

il rigonfiamento dei colloidi idrofili; parallelamente a questo fatto diminuisce, com'è naturale, la dispersione colloidale del siero. Ora questi due fenomeni, prevedibili in base alle considerazioni teoriche sopra esposte, si poterono dimostrare anche in modo diretto. Infatti la minore dispersità dei colloidi risultava in modo chiaro quanto elegante dall'acceleramento della reazione di Kottmann (che fu osservato poi anche negli altri tre malati); e il rigonfiamento dei colloidi idrofili, già sospettabile per la diminuita dispersità, era alla sua volta dimostrato dal valore della viscosità del siero, troppo elevato in confronto della concentrazione proteica determinata col refrattometro di Pulfrich. A questo proposito, è interessante anche un altro fatto.

Abbiamo visto che la sproporzione tra viscosità e indice di refrazione dipende da condizioni fisiche (stato d'idratazione dei colloidi), e chimiche (variazioni del rapporto tra albumine e globuline). Ora vi è motivo di ritenere che esista un parallelismo tra queste due categorie di condizioni; anche le ricerche eseguite da Adler e Strauss nel corso dei loro importanti studi sui sieri itterici, sembrano confermare la regola generale, che nei sieri l'aumento delle globuline si accompagna a rigonfiamento dei colloidi ed elevata pressione di rigonfiamento, mentre la diminuzione delle globuline si accompagna a fenomeni fisico-chimici del tutto opposti (*Entquellung* dei colloidi e bassa pressione di rigonfiamento). Nel nostro caso, essendovi, come si è detto, molte buone ragioni per ammettere uno stato di rigonfiamento dei colloidi idrofili, era lecito anche supporre che esistesse, parallelamente, un aumento della frazione globulinica del siero: donde l'opportunità di verificare questa circostanza. Ciò si potè fare in modo molto semplice, servendosi di una tabella ch'è stata costruita da Rohrer, in base a ricerche eseguite nella clinica di Naegeli a Zurigo. Rohrer, partendo appunto dal concetto che la viscosità e la rifrazione di un siero sono funzioni del contenuto di albumina e globulina, ha costruito — col solito sistema di rappresentazione grafica delle funzioni mediante un sistema di coordinate cartesiane — una tabella, per mezzo della quale, conoscendo i valori della refrazione e della viscosità di un siero, se ne determina subito la composizione in albumina e globulina. La tabella è riprodotta anche nel noto trattato di Naegeli; nel nostro caso, cercando i valori corrispondenti alle cifre che indicano la viscosità e i gradi della scala del refrattometro, risultava appunto una percentuale bassissima di albumina (10-15 %, di fronte a 85-90 % di globulina) (1). Questo risultato, per quanto in accordo coi presupposti teorici, parve tuttavia, per la sua singolare anormalità, meritevole di controllo. Fu allora praticata la refrattometria del siero dopo precipitazione delle globuline mediante il solfato di ammonio (2); ora l'indice di refrazione dovuto alla sola frazione albuminica risultò così basso, che nella tabella di Reiss annessa al refrattometro

---

(1) Secondo Hammarsten, le percentuali rispettive dell'albumina e della globulina sono di 60 : 40 in condizioni normali. Però Lewinsky dà come normale 58 : 42 fino a 68 : 32: Joachim 53 : 47 fino a 70 : 30; Hoffmann 65 : 35 fino a 72 : 28.

(2) È superfluo dire che, avendo il solfato ammonico un indice di refrazione assai elevato, si tenne il debito conto di questo fatto, determinando il *quantum* di valore refrattometrico della miscela che spettava al $(NH_4)_2SO_4$. (Cfr. per i dettagli di tecnica i citati lavori di Naegeli e Rohrer)

non si trovò neppure la percentuale di albumina corrispondente. Questi metodi di determinazione quantitativa separata dell'albumina e della globulina non sono forse ineccepibili, e sarebbe probabilmente arrischiato di attribuire un valore assoluto alle cifre che ne risultano; ma certamente nel nostro caso si può dire che il rapporto normale albumina-globulina era profondamente modificato, nel senso che si aveva un forte aumento della frazione globulinica. Ciò si accorda anche con le ricerche di Starlinger sul plasma: questo autore ha dimostrato che nel plasma in istato di scarsa dispersione prevale di molto la frazione globulinica, mentre nel plasma altamente disperso prevale la frazione albuminica; ora nel nostro malato si aveva precisamente una scarsa dispersità del siero, dimostrata dall'acceleramento della reazione di Kottmann. I risultati dell'esame chimico corrispondono dunque assai bene ai dati relativi allo stato colloidale del siero, la cui importanza per la genesi dell'edema abbiamo sufficientemente illustrato.

(Continua)

III.

Istituto di Patologia e Clinica Medica della R. Università di Sassari
diretta dal prof. inc. C. Lotti

Sulla genesi epatica di alcune sindromi anatomo-cliniche del corpo striato

pel dott. M. La Torre, assistente e libero docente.

Il tentativo di raggruppare sotto la comune denominazione di « sindromi del corpo striato » la malattia di Wilson, la pseudo-sclerosi di Westphall-Strümpell, il morbo di Parkinson, lo spasmo di torsione, l'atetosi doppia, ecc., che erano una volta nettamente separate tra loro, trova oggi la sua ragione non soltanto nelle comuni alterazioni del sistema motore extrapiramidale (a cui appartengono il corpo striato, il corpo del Luys, la substantia nigra, ecc.) ma anche in alcune analogie d'ordine clinico e patogenetico. L'argomento ha presentato in questi ultimi anni maggiore interesse d'attualità collo studio di una nuova sindrome amiostatica, che è entrata nel gruppo delle malattie del corpo striato, voglio dire del Parkinsonismo post-encefalitico, che, secondo alcuni autori si accompagna a disturbi della funzionalità epatica, avvicinandosi perciò ancora di più alla malattia di Wilson ed alla pseudosclerosi.

Prima di toccare la questione riguardante la patogenesi di queste malattie, tralasciando la parte che si riferisce alla identificazione della malattia di Wilson con la pseudosclerosi, cosa esaurientemente dimostrata nella pregevole monografia di Hall, mi sembra opportuno ricercare nel quadro clinico ed anatomo-patologico le possibili analogie tra degenerazione epato-lenticolare (Mal. di Wilson, pseudosclerosi) ed amiostasi postencefalitica.

Come ebbi occasione di ricordare a proposito delle manifestazioni tardive

dell'encefalite epidemica, alcuni autori tra cui Furno, Oeckinghaus, Stiefler e Kurz, Bingel, Fuchs, Westphall, hanno rilevato dei quadri simili alla malattia di Wilson, consecutivi all'encefalite epidemica. Oeckinghaus descrive molto precisamente alcune di queste forme morbose con viso a maschera, bocca aperta e lingua sporgente, riso immotivato e stereotipato, oltre alla rigidità, ai disturbi della parola e della masticazione, ecc.; mancherebbe soltanto la pigmentazione caratteristica della cornea a completare il quadro descritto da Wilson. Alcuni autori come Holzer, Schittenhelm, Kleine hanno perfino riscontrato in alcuni casi l'anello corneale. Nelle sindromi postencefalitiche l'età giovanile, la disartria, la disfagia, lo stato dei riflessi profondi, gli atteggiamenti pseudocatalettici, il riso ed il pianto spastico, i disturbi psichici, tranne la pigmentazione corneale, la familiarità ed altri particolari (i quali non sono del resto costanti nella mal. di Wilson) presentano in realtà una vicina somiglianza colla pseudosclerosi, specie se a questi fatti se ne aggiungono altri di indole generale come, per es., i disturbi mestruali e sessuali, le contrazioni toniche, le contratture ed i segni di una disfunzione epatica, su cui torneremo. La diagnosi sarebbe in alcuni casi molto imbarazzante e l'unico criterio differenziale sarebbe dato dal modo d'iniziarsi delle due malattie, sebbene l'istesso Wilson ammette per la sua malattia talvolta anche un'origine infettiva. Neppure la presenza di disturbi del sonno avrebbe in alcuni casi un valore assoluto, tenendo presente un'osservazione di Stertz, il quale in un caso di pseudosclerosi descrisse dei periodi di sonnolenza. Di più Wilson in alcuni casi di degenerazione epato-lenticolare cita dei movimenti involontari diversi dall'atetosi, contrazioni tetanoidi e segni rassomiglianti a quelli della malattia di Parkinson, con cui discute la diagnosi; nè, come egli stesso si esprime, gli atteggiamenti dovuti alla contrattura delle mani e dei piedi, la marcia, il riso spastico sono sufficienti a distinguere uno dei suoi casi dal morbo di Parkinson. Non sarebbe da dare neppure molta importanza al decorso in cui si svolgono le due malattie, giacchè non mancano casi di mal. di Wilson a decorso rapido, come quello di Howard-Royce durato solo 5 settimane o come quello del De Lisi durato nove mesi; nè all'ittero, giacchè questo è stato osservato talvolta anche negli encefalitici da Stern, Barré e Reys, Dorré.

Dal punto di vista anatomo-patologico, le comunicazioni dello stesso Wilson, quelle di Stoecker, di Hall e di altri ci assicurano che anche nei casi tipici di pseudosclerosi le lesioni, rappresentate da disintegrazioni più o meno simmetriche e bilaterali del n. lenticolare, del putamen e del caudato non sono limitate rigorosamente al corpo striato, ma in qualche caso, da Wilson stesso studiato, possono interessare anche la capsula interna, il talamo ottico. Ricordiamo inoltre dalle descrizioni di Spielmeyer e di Hall le lesioni corticali e di altre regioni del nevrasse, come per esempio il n. dentato del cervelletto, ecc., regioni tutte che possono essere colpite anche nell'encefalite epidemica. Anche all'esame istologico, quando negli encefalitici cronici venissero a mancare i fenomeni infiammatorii vascolari, come nei casi di Creutzfeld, Lucksch e Spatz, Stern, Goldstein, Jakob, Gamna ed Omodei-Zorini, Tarozzi, ecc., che parlano di lesioni a tipo prevalentemente degenerativo, la

diagnosi potrebbe rimanere dubbia. Più interessanti ancora riescono le lesioni anatomiche riguardanti il fegato, che sono frequenti nella pseudosclerosi e non del tutto eccezionali nelle sindromi postencefalitiche finora esaminate al tavolo anatomico. Il primo caso registrato nella letteratura è stato quello di cirrosi a grossi nodi descritto da O. Rossi; si aggiunsero poi quello con cirrosi tipica di Wesphall e Sioli, quello di Kleine, il quale basandosi sul reperto anatomo-patologico di cirrosi epatica, giudicò trattarsi di mal. di Wilson, mentre l'inizio e il decorso della malattia parlano per un caso atipico di encefalite. Oltre a questi pochi casi, che in seguito potranno diventare anche numerosi, non mancano nell'encefalite cronica lesioni del fegato di altra natura, che vanno dalla semplice congestione, dalla degenerazione grassa (König, Oliver e Schaller, Gamna, Tarozzi, Lévy) all'iperplasia connettivale (Rizzo), ai fenomeni gravi di colliquazione a chiazze (Buscaino). Questi reperti, che non possono considerarsi come semplici casualità, richiamano la nostra attenzione sulla funzionalità del fegato nelle sindromi amiostatiche postencefalitiche per vedere di poter spiegare, come nella malattia di Wilson, la patogenesi del parkinsonismo tardivo che si stabilisce, come abbiamo visto al seguito della passata epidemia, a distanza dall'episodio iniziale acuto e da questo separato da un periodo più o meno lungo di relativo benessere. In questi casi, nei quali non è ammissibile la presenza del virus «vivo in loco» per spiegare l'insorgenza della sindrome tardiva (poichè mancano le particolarità istologiche a tipo infiammatorio mentre vi sono invece le lesioni a tipo degenerativo degli elementi nervosi), è logico il sospetto che qualche altra causa extracerebrale ed indipendente dal virus possa spiegare la natura e l'epoca tardiva delle lesioni imputabili dell'amiostasi. D'altronde la possibilità di encefaliti tossiche con caratteristici reperti infiammatori, simili a quelli dell'encefalite epidemica, sostenuta dal Fuchs, Pollak, Stern, Tarozzi, non è stata finora smentita. Pollak, intossicando i gatti con guanidina, la quale secondo Fuchs determina in questi animali una sindrome motoria molto affine a certi disturbi dell'encefalite epidemica, usando l'uguale procedimento adottato dall'istesso Fuchs nella produzione delle encefaliti sperimentali guanidiniche (praticando la fistola di Eck, innesto cioè della vena porta nella cava inferiore), osservò nel sistema nervoso centrale gravi lesioni a tipo infiammatorio, infiltrazioni perivascolari ad elementi linfoidi e plasmacellule. Anche Kirsckhbaum riscontrò in casi di atrofia giallo-acuta sperimentale del fegato lesioni encefalitiche a carattere però prevalentemente degenerativo a carico dei nuclei della base. Anche Lewy potè constatare in conigli intossicati dal piombo infiltrazioni perivasali nello striato nei primi giorni dell'intossicazione e più tardi un diffuso processo encefalitico. Queste esperienze, sebbene non abbiano ancora avuto sufficienti conferme, conforterebbero l'ipotesi che altri fattori d'indole tossica e di origine extracerebrale potrebbero col tempo agire su alcuni centri nervosi di individui che ammalarono di encefalite epidemica, centri già alterati dalla passata infezione e dare così appoggio a questa spiegazione patogenetica. Ed allora quali potrebbero essere i prodotti tossici circolanti capaci di determinare dei processi degenerativi cronici sui centri nervosi e quale la loro origine?

Ingiustamente l'encefalite epidemica fu considerata una malattia esclusivamente cerebrale e perciò del solo sistema nervoso, attirando gli autori sol-

tanto allo studio delle lesioni nervose, trascurandone quello degli altri organi e del ricambio. Per quanto Levaditi voglia dimostrare che il virus encefalitico prediligga gli organi ectodermici, è logico ammettere però che le tossine circolanti possano condurre ad alterazioni parenchimatose o interstiziali degli organi interni, come per esempio il fegato (3 casi di cirrosi bivenosa riscontrati da Luzzato e Rietti, casi di degenerazione grassa riscontrati da De Vecchi, Economo, Klarfeld) il rene (lesioni degenerative descritte da De Vecchi, Klarfeld, formazioni di cisti, nefriti interstiziali riscontrate da Lereboullet, Hutinel, Body), le glandole endocrine (lesioni infiammatorie a carico dell'ipofisi desertte da Guizzetti, Economo, Gamna, P. Marie e Trétiakoff, Siegmund, Creutzfeld); alterazioni di organi, che nel periodo tardivo possono determinare disturbi nel ricambio e delle secrezioni interne con formazione di prodotti tossici. Non si possono dunque escludere nell'encefalite cronica i disturbi generali del ricambio e i disordini endocrini e, per quanto le ricerche a questo riguardo devono essere ancora completate, le osservazioni di Stern e Mayer-Bisch, che furono i primi a sostenere l'origine tossica delle sindromi striate postencefalitiche, l'aumentato volume del fegato dimostrato in parecchi casi, l'urobilinuria riscontrata da Stern e Mayer-Bisch, da Gotschlak e Hoesslin, da Ottonello ed in alcuni casi di mia osservazione, l'urobilinogenuria (Boström), la bilirubinemia (Schittenhelm), la glicosuria sperimentale ed adrenalinica (La Torre, Ottonello), la levulosuria (Stern Mayer-Bisch), l'aumento dell'eliminazione del solfo neutro e di questo in rapporto a quello totale (Stern Mayer-Bisch, Ottonello), dell'azoto ammoniacale (Ottonello, Beriger e György), la diminuzione dell'Az. ureico e del coefficente azoturico, dell'az. totale, l'aumento dell'az. ammoniacale, e dell'az. amminico, la positività della prova di Roch e di Roch e Schiff, la prova del Galdi sulla proprietà adipopessica del fegato, la positività dell'ammoniuria sperimentale, ricerche fatte da Ottonello su 15 casi; infine la positività dell'emoclasia digestiva (Stahl, Dresel Lewy, La Torre, Ottonello) tendono a stabilire una disfunzione epatica, una indubbia presenza di alterazioni non trascurabili del ricambio intermedio. I prodotti tossici di un alterato ricambio potrebbero essere dunque chiamati a spiegare le lesioni del corpo striato, per cui mentre il processo infiammatorio è spento, si suppone esservi invece in evoluzione un processo morboso a carico della funzionalità epatica.

Se ora volessimo paragonare le lesioni del periodo tardivo dell'encefalite epidemica all'encefalopatia sperimentale guanidinica del Fuchs, si dovrebbe ammettere anche nell'uomo una produzione di tossici dovuti a retrogradazione delle sostanze albuminoidee per insufficiente funzionalità del fegato, che alla pari della guanidina fossero capaci di determinare lesioni cerebrali. Sono importanti a tal proposito le ricerche fatte da Buscaino, il quale ha dimostrato la presenza di ammine abnormi nelle urine, dovute verosimilmente alla disintegrazione di ammino-acidi, disintegrazione abnorme di proteine confermata anche dall'eosinofilia dimostrata da Stern e da Magaudda. Le lesioni del corpo striato osservate da Buscaino in alcuni conigli iniettati con speciali ammine sarebbero confermate dalla presenza di alcuni focolai disseminati di meningo-encefalite constatati da Fuchs e da Rotherger per intossicazione da alimentazione carnea in animali operati di fistola alla Eck, in animali cioè in cui il materiale di origine intestinale viene sottratto alla elaborazione epatica. In ultimo i reperti

anatomo-patologici riguardanti il fegato, per quanto ancora non numerosi, darebbero ragione alla genesi epatica delle sindromi striate postencefalitiche in analogia alla mal. di Wilson, alla pseudosclerosi e a qualche caso di spasmo di torsione. Sia detto incidentalmente a proposito di quest'ultima malattia, attribuita anch'essa a lesioni del corpo striato e propriamente del putamen, secondo le relazioni di Thomalla, Wimmer, Westphall, Cassirer, Richter, che anche tra le sindromi extrapiramidali appartenenti all'encefalite epidemica sono stati descritti dei casi tipici di spasmo di torsione. Bing e Schwartz ne hanno descritti tre importanti casi; altri furono segnalati da Bériel, P. Marie e Lévy, Grossmann, Cornil, Lwoff e Targowla, Paulian, Demétre e Grigoresco, e che qualche altro caso di spasmo di torsione accompagnato da lesioni epatiche fu descritto da Wienner Maas e da Rosenthal; onde a ragione Hall nella sua monografia considera la pseudo-sclerosi, la mal. di Wilson e lo spasmo di torsione come varietà appartenenti ad un'unica forma morbosa « la degenerazione epatolenticolare ». Le concomitanti alterazioni della funzionalità epatica in queste malattie, a cui si aggiungerebbe il Parkinsonismo postencefalitico ultimamente studiato, farebbero rivivere un'antica asserzione di Teissier e Pierret e del loro allievo Bronnet sulla possibilità di una malattia di Parkinson « ab hepate laeso »; verrebbero così ad essere ribaditi i legami tra epatismo e neuropatie esaminati con speciale competenza dal nostro Massalongo ed ultimamente dal Leyser ed intravisti già da tempo, da quanto si attribuì al fegato una funzione antitossica e ad alcuni quadri di patologia mentale un'espressione di stati tossici (la melanconica, la psicosi di Klippel, Mongeri, Cullère). Nell'istesso modo con cui si spiegano le lesioni sperimentali di alcuni determinati centri nervosi in seguito all'esclusione del fegato (fistola all'Eck) o con l'avvelenamento da manganese, da fosforo o in casi di atrofia giallo-acuta del fegato o coll'inoculazione da cloridrato di β imidoazoliletilammina come ottenne Buscaino, così anche nell'amiostasi postencefalitica, analogamente a quanto si suppone nella mal. di Wilson e nella pseudo-sclerosi, i prodotti tossici circolanti eserciterebbero la loro azione lenta e deleteria sugli elementi nervosi del corpo striato, elementi già menomati nella loro capacità vitale e di resistenza, per cui più o meno tardi si iniziano e si manifestano i fenomeni di decadenza fino alla progressiva scomparsa. Alcuni di questi elementi possono resistere, altri di meno, altri possono ripristinarsi ed in questo modo, forse, come dice il Tarozzi, si potrebbero anche interpretare le estese variabilità nelle manifestazioni, nella durata e negli esiti dei così detti « postumi d'encefalite '.

Le ragioni per cui i prodotti tossici dell'alterato ricambio agirebbero sui nuclei della base devono essere ricercate da una parte nelle speciali condizioni di irrorazione sanguigna di siffatta regione, come ammette il Lewy, dall'altra forse in una speciale elettività verso alcune sostanze da parte di questi centri sottoposti ad un maggiore lavoro secondo Edinger (considerati come centri di movimenti involontari ed associati), come avviene verso l'ossido di carbonio o il manganese, condizioni di natura chimica che potrebbero spiegare un alterato chimismo cellulare; così indirettamente dimostrerebbe l'aumentata distribuzione del ferro nel globus pallidus già osservato dal Guizzetti ed ultimamente dimostrato da Marinesco e Rascanu, secondo i quali il contenuto in ferro è un elemento di rifiuto che più non serve all'esercizio funzionale del neurome. Ri-

guardo alla sorgente di questi prodotti tossici, sia per le analogie colla pseudosclerosi, sia per la difettosa funzionalità epatica oramai dimostrata in molti casi di parkinsonismo, è logico attribuirla ad alterazioni a carico del fegato.

Una questione importante si prospetta quando si pensa alla possibilità che la disfunzione del fegato sia dovuta a lesioni di speciali centri vegetativi regolatori della funzione di quest'organo, la cui esistenza ammettono Boenheim, Fraenkel e Dresel, Lewy ed alla possibilità che sostanze abnormi abbiano speciali affinità per alcuni centri vegetativi (Buscaino). Allora i disordini della funzione del fegato, governata da un'influenza centrale del sistema neuro-vegetativo e particolarmente da centri esistenti nelle vicinanze dell'ipotalamo e dei nuclei periventricolari (Lewy), sarebbero dovuti a lesioni di questi centri per opera di un fattore tossico.

A dire il vero la compromossione primitiva di un centro simpatico regolatore della funzione epatica, fuori del campo ipotetico, riposa su cognizioni anatomiche poco precise perchè possa efficacemente contrapporsi all'opinione che attribuisce alle malattie primarie del fegato la possibilità di creare un « locus minoris resistentiae » nel corpo striato. Ad ogni modo, sia che la causa prima della disfunzione epatica dipenda da lesioni primitive dei voluti centri vegetativi, sia che dipenda da infezioni o intossicazoni, resta invariato il fatto che in queste sindromi del sistema extrapiramidale esiste una tossicosi da alterato ricambio intermedio, su cui naturalmente, date le teorie in voga, non può essere esclusa l'influenza del sistema neuro-vegetativo e delle glandole a secrezione interna, a questo intimamente connesso, riportandoci così, ma per altra via, alla vecchia teoria endocrina della malattia di Parkinson.

Il Lewy nell'interessante lavoro sulla dottrina del tono e del movimento concilia le due opposte tendenze, considerando i rapporti fra corpo striato e fegato come una catena di serie vitali, in cui il sistema di concatenazione possa influire tanto in senso discendente che ascendente; cosicchè la stessa azione che originatasi dal sistema nervoso centrale si estende discendendo lungo i nervi vegetativi fino all'organo cui è destinato, può per mezzo dello stimolo nervoso di certe glandole endocrine e conseguentemente per mezzo di sostanze specifiche direttamente estendersi a tutti gli altri organi che vi sono collegati. Con questo meccanismo si possono interpretare le lesioni che si manifestano nello striato e nei nuclei vegetativi in seguito a lesioni epatiche (degenerazione epato-lenticolare); onde la localizzazione delle lesioni caratteristiche nello striato è spiegata, secondo Lewy, dai rapporti speciali che legano a modo di concatenazione vitale il fegato al corpo striato (un vero e proprio simplasma) ed ai gangli vegetativi del mesencefalo.

Si potrebbe obbiettare che le alterazioni a carico del fegato in molti casi di sindromi striate non sono dimostrabili. Difatti nei 68 casi di mal. di Wilson e di pseudoclerosi riportati da Hall soltanto in 24 erano apprezzabili i segni di sofferenza epatica; anzi una particolarità rilevata dall'istesso Wilson a riguardo del decorso clinico dell'alterazione epatica nelle affezioni extrapiramidali è data dalla mancanza di parallelismo tra il disordine strutturale del fegato e le manifestazioni cliniche; dippiù queste alterazioni decorrono quasi senza sintomi. Del resto non bisogna dimenticare che il processo anatomico che si svolge nel fegato cirrotico, come in quello di Wilson, interessa il tessuto connettivo,

pur non sapendosi esattamente se la proliferazione connettivale è primitiva o reattiva, e che per molto tempo il tessuto nobile dell'organo conserva la sua integrità funzionale e che solo tardivamente appaiono i sintomi che tradiscono il disordine funzionale del fegato. Non possiamo neppure dimenticare che molte tipiche lesioni del sistema motore extrapiramidale stabilitesi lentamente non si accompagnano ad alterazioni alcune del fegato, per quanto non possiamo affermare che ove manchi la sintomatologia epatica manca anche qualunque alterazione del fegato e per quanto non sono state sistematicamente e scrupolosamente eseguite ricerche che possano svelare anche lievi gradi di insufficenza epatica. Ad ogni modo, in alcuni casi di mal. di Wilson, di pseudosclerosi, di spasmo di torsione, di atetosi doppia, il tavolo anatomico non ha dimostrato lesioni a carico del fegato, nè sono state finora dimostrate differenze alcune tra quadri istopatologici di casi in cui mancano lesioni epatiche e quelli in cui queste furono presenti; d'altronde, come hanno potuto rilevare Weiss e Bettinger in un giovine appartenente a famiglia di wilsoniani, possono esistere fegati cirrotici a grossi nodi, tipo Wilson, senza alcuna lesione cerebrale caratteristica di questa malattia. Quindi l'intimità dei rapporti tra sistema extrapiramidale e fegato non deve essere preso nel senso assoluto; altri criteri possono essere adottati nel valutare gli elementi che riguardano la patogenesi della degenerazione epato-lenticolare, oltre ai rapporti del sistema fegato-corpo striato, come è stato concepito ultimamente dal Lewy.

Da tutte le considerazioni suesposte, possiamo dedurre che tra le sindromi del corpo striato vi sono delle analogie innegabili d'ordine clinico ed anatomico, per cui non possiamo inquadrare in una sintomatologia rigida le varie espressioni cliniche di queste affezioni, sia che dipendano da particolarità di localizzazione, sia dalla natura del processo o dal terreno individuale. Sebbene ignoriamo i sicuri fattori patogenetici delle diverse affezioni in parola, resta innegabile il fatto che le particolari alterazioni del fegato, che sembravano un tempo un reperto caratteristico della malattia di Wilson, in seguito furono ritrovate nella pseudosclerosi di Westphall-Strümpell, nello spasmo di torsione, nell'atetosi doppia ed infine le troviamo nel parkinsonismo postencefalitico, venendo a costituire oggi una particolarità di varie malattie del corpo striato, malattie appartenenti ad un unico gruppo non soltanto nella loro essenza clinica ed anatomica, ma con molta verosomiglianza anche nella loro patogenesi.

Sassari, maggio 1924.

BIBLIOGRAFIA.

Barré et Reys. Bull. Méd., 1921, n. 18.
Bériel. Soc. Méd. Hôp., Lyon, 4 aprile 1921.
Beringer e György. Klin. Woch., p. 1493, 1923.
Bing und Schwartz. Schw. Arch. f. Neurol. u. Psych., Bd. XIV, H. 1. 1924.
Bronnert. Thèse d. Lyon, 1896.
Boström. Deut. Zeit. f. Nerv., Bd. 64.
Buscaino. Giornale di Clin. Med., fasc. I, 1924.
Corneil, Lwoff, Targowla. Soc. Néur., 9 marzo 1922.
De Lisi. Riv. di Pat. Nerv. e Ment., vol. 19, pag. 577, 1914.
De Vecchi. Med. It., marzo 1920.
Fuchs. Wien. Klin. Woch., 1921.
Furno. Riv. Crit. Clin. Med., n. 18-20, 1921.
Gamna ed Omodei-Zorini. Pathologica, n. 1, 1923.
Goldstein. Zeit. f. d. g. Neur. u. Psych., Bd. 76, pag. 628.
Guizzetti. Giorn. d. Clin. Med., 1920.

GOTSCHLALK e HOESSLIN. Med. Klin. Woch., 1921.
HALL. Masson, Paris 1921.
HOLZER. Berl. Klin. Woch., 1921, n. 38.
KLARFELD. Zeit. f. d. g. Neur. u. Psych., 1922.
KLEINE. Zentr. f. N. u. Psych., Bd. 33, p. 139, 1923.
KISCHBAUM. Ibidem, 1922.
JAKOB. Ibidem, Bd. 26, H. 6-7, 1921.
LA TORRE. Tip. della L. I. S., Sassari 1923.
LEYSER. Arch. f. Psych. u. Nerv., 1923.
LEWY. Berlin Springer, 1923.
LUCKSCH u. SPATZ. Münch. med. Woch., p. 1245, 1923.
LUZZATTO e RIETTI. Sperimentale, 1921, n. 1-3.
MARIE P. et LÉVY. Tip. Vigot., Paris 1922.
MARINESCO et RASCANU. C. R. S. B., 1923.
MAGAUDDA. La cultura medica mod. fasc. 3 e 4, 1923.
MAAS. Neurol. Centr., Bd. 37, 1918, p. 16.
MASSALONGO. Lavori dei Congressi Soc. Med. Int., 1899, p. 171.
MEYER-BISCH u. STERN. Klin. Woch., 1922.
OECKINGHAUS. Deut. Zeit. f. Nerven., Bd. 72, pag. 294, 1921.
OTTONELLO. Atti del VI Congresso di Neurologia. Napoli 1923.
OLIVER a. SCHALLER. Arch. of Neur. a. Psych., n. 1, 1922.
POLLAK. Arb. Inst. Wien. Univ., Bd. 23, n. 2, 1922.
RIZZO. Riv. Pat. Ment. e Nerv. 1924.
ROSSI O. Atti del VI Congresso di Neurologia. Napoli 1923.
SCHITTENHELM. Klin. Woch., p. 616, 1923.
STERN. Berlin Springer, 1922.
STIEFLER. Monat. f. Psych. u. Nerv., Bd. 50, pag. 124, 1922.
SPIELMEYER. Zeit. f. d. g. Nerv. u. Psych., Bd. 57, 1920.
STHAL. Ibidem, Bd. 78, pag. 300, 1922.
TAROZZI. Riv. Sper. freniatria, fasc. I, 1923.
TEISSIER et PIERRET. Ass. Franc. p. l'Avanc. d. Sc. Paris 1891.
THOMALIA. Zit. f. d. g. Neur. u. Psych., Bd. 41, H. 4-5, 1918.
WEISS u. BETTINGER. Klin. Woch., 1923.
WESTPHALL u. SIOLI. Arch. f. Psych., Bd. 65, p. 747, 1922.
WILSON. Quéstions Néurol. d'actualité. Masson, Paris 1921.

NOTIZIA BIBLIOGRAFICA

ALEXANDER MARBURG-BRUNNER. *Handbuch der Neurologie des Ohres.* (*Manuale della Neurologia dell'orecchio*). (Vol. I, parte I, pag. 700, figg. 198 e 12 tavole in nero ed a colori). Urban e Schwarzenberg, Berlino-Vienna, 1923.

Al periodo durato fin verso il principio di questo secolo, ed in cui si sono andate staccando dal ceppo comune della clinica medica le varie discipline che siamo abituati ad indicare col nome di specialità, ha fatto seguito uno nuovo in cui i cultori delle medesime si sono volti a studiare i punti di contatto che le collegavano fra loro. Frutto di siffatta tendenza sono comparse numerose opere fra le quali abbiamo potuto salutare, negli ultimi anni, come davvero monumentale: *Die Neurologie des Auges* del Wilbrand e Saenger, fonte inesauribile della *neurologia oculare.*

Mancava però fino ad oggi un trattato, in cui venisse a fondo trattata l'Otoneurologia, cioè l'una dopo l'altra, tutte le malattie e sindromi nervose causate da affezioni dell'orecchio, come pure le manifestazioni auricolari che trovano la loro causa in lesioni del sistema nervoso centrale o periferico. Più stretti rapporti fra otologi e neurologi cominciarono a stabilirsi allorchè i primi impresero lo studio delle affezioni endocraniche otogene e ad avocarne a loro la terapia chirurgica e ricorrere con sempre maggior frequenza al consiglio dei neurologi; i quali d'altra parte nella stessa epoca erano riusciti a determinare le numerose sindromi caratteristiche delle affezioni della fossa cranica media e posteriore. Nuovo impulso ad una più stretta collaborazione fra otologi e neurologi si ebbe, quando al posto della

così detta sindrome di Menière si sostituì la conoscenza precisa delle varie affezioni labirintiche la diagnosi delle quali richiede per il neurologo una precisa conoscenza otoiatrica, e per l'otoiatra dimestichezza coi metodi più fini di semeiotica neurologica.

Perciò oggi non sarebbe concepibile uno studio anatomo-patologico di un'affezione dell'orecchio, che non venisse completato dallo studio delle modificazioni indotte da essa nei centri dell'VIII paio; come d'altra parte scarso frutto darebbe lo studio di moltissime malattie dell'encefalo — quali per esempio i tumori e gli ascessi di questo organo — ove non fosse corredato e completato da un esame otologico completo.

Mentre, come si è detto più sopra, i punti di contatto fra oto- e neurologia diventavano sempre più intimi, i cultori di queste due discipline incontravano notevoli difficoltà nell'addentrarsi nelle questioni comuni a loro, poichè non esisteva ancora un trattato che presentasse ordinatamente l'enorme materiale, il quale, sparso in migliaia di monografie nelle numerose riviste delle varie specialità, formasse il patrimonio di questa nuovissima fra i rami della medicina: la otoneurologia. Siffatta lacuna si va adesso colmando con l'Opera che il neurologo di Vienna O. Marburg coadiuvato da Alexander e da Brunner comincia a pubblicare con i tipi dell'Urban e dello Schwarzenberg.

Assicuratosi il concorso di persone dotte ed esperte in materia o nelle scienze sorelle, in Austria e fuori, egli ha dato alla luce la prima parte del primo volume della «*Neurologie des Ohres*», la quale quando sarà compiuta — e mi auguro presto — sarà nella Galleria dei quadri delle scienze mediche una specie di *pendant* della *Neurologie des Auges*. Nè basta; chè già l'infaticabile ricercatore travede un altro trattato: la Neurologia del Naso. Onde egli potrà davvero da qui a non molti anni riposare come il pancraziasta del Museo delle Terme, ripetendo con il nostro Carducci, ma in senso più umano: *che più far più si potea?*

Non è possibile dare un ragguaglio, sia pure sintetico, dei punti fondamentali trattati nei singoli capitoli. Mi limiterò a riassumere, per quanto sia possibile, i primi due capitoli:

L'opera comincia con una parte anatomica divisa in due paragrafi, di cui il primo, dovuto all'Alexander, è dedicato all'anatomia microscopica degli elementi nervosi dell'organo dell'udito. Vi si trovano descritti il nervus octavus e precisamente il vestibularis, e il cochlearis, l'orecchio membranoso interno, la capsula ossea dell'orecchio interno (i canali semicircolari, il vestibolo e la cochlea), il tessuto perilinfatico come pure i tre rami principali dell'arteria auditiva int. (l'Art. labyrinthi, l'A. cochlearis e l'A. labyrinthocochlearis).

A questa prima analisi dell'orecchio adulto fa seguito lo studio dello sviluppo della parte nervosa dell'organo uditivo; cioè delle forme dell'orecchio interno, dei punti terminali dei nervi, del nervus octavus e del facialis con i suoi gangli periferici, delle capsule dell'orecchio interno, come pure lo sviluppo post-fetale dell'orecchio interno. Vengono poi illustrate le parti nervose dell'orecchio medio e sopratutto i rapporti dei nervi periferici (motori e sensitivi) con l'apparato nervoso dell'orecchio medio. Segue infine la descrizione del facialis, e del n. Wrisbergii, il quale ultimo l'Alexander non crede invii rami anastomotici all'octavus e al facialis, come altri pretendono.

Viene particolarmente studiata l'anatomia topografica delle posizioni nervose dell'organo uditivo, cioè si ragiona dei rapporti reciproci di posizione delle singole parti dell'orecchio; della posizione dell'orecchio interno in relazione al labirinto ed ai muscoli oculari; dei rapporti reciproci di posizione dei due labirinti; dei rapporti topografici degli elementi nervosi dell'organo uditivo rispetto alla cavità del cranio ed al cervello. È la prima volta, per quanto io sappia, che viene esposta una carta della superficie del cervelletto, in cui sono segnate le zone delle due facce del medesimo alle quali corrispondono punti speciali ossei, cioè il porus acuticus internus, l'eminenza del canale semicircolare frontale, il saccus endolymphaticus, l'angolo superiore della rupe e così via. Altrettanto istruttiva è la carta dei rapporti topografici tra punti speciali dei giri temporo-occipitali e alcune parti ossee dell'organo uditivo.

Alexander richiama l'attenzione sul decorso dell'abducens, facendo osservare che esso passa in vicinanza dell'apice della roccia; quest'ultima, avverte lui, è assai variabile nella sua struttura anatomica, cioè ora è compatta, ora è diploica, ora pneumatica o mista. Ed egli aggiunge che le cellule pneumatiche del detto apice possono essere in rapporto con quelle dell'orecchio medio spiegando così l'insorgere delle paralisi del VI nelle affezioni dell'orecchio medio; ipotesi più accettabile di quella data da altri otojatri. Alexander insiste sul concetto ricavato dalle osservazioni sui malati che solo eccezionalmente alla paralisi periferica completa del facialis si vedono prendere parte il palato e l'uvula: ciò che anche io ho potuto confermare recentemente estirpando il facialis a numerose scimmie.

Il secondo capitolo trattato dal Kolmer è dedicato all'anatomia microscopica dell'apparato nervoso dell'orecchio. Viene descritta la minuta fabbrica del labirinto membranoso e dei suoi punti terminali; dell'epitelio delle cristae e delle maculae; delle cellule di rinforzo nelle maculae e nelle criptae; dei canali semicircolari; dell'apparato auricolare membranoso; dei punti terminali accessori; la struttura del nervus acusticus è qui studiata con i più fini metodi istologici moderni (Bielschowsky, Ramon y Cajal). L'ultima parte del capitolo è consacrata allo sviluppo del ductus cochlearis e all'anatomia comparata del labirinto, dai pesci all'uomo, alla quale hanno contribuito anche anatomici italiani della vecchia scuola, quali il Tafani e il Canestrini, nomi che in questo capitolo risaltano in mezzo alla enorme legione di ricercatori stranieri.

L'analisi e la fine critica che si rivela negli argomenti trattati nei due primi capitoli si ripetono in tutti gli altri: la sentenza Virgiliana: *ab uno disce omnes* non è qui uno scolastico ricordo. Dispiacente che brevitatis ergo non possa svolgere sia pure in succinto quanto è contenuto negli altri paragrafi, mi limiterò ad accennare al titolo delle materie.

Il terzo capitolo del Marburg è dedicato all'embriologia ed all'anatomia dei vari componenti dell'VIII nervo cerebrale, del cervelletto e degli altri centri encefalici in rapporto con i medesimi. Non posso a questo proposito non esprimere il compiacimento che ho provato nel leggere come alcune mie ricerche, praticate nell'inizio della mia carriera sul decorso delle fibrae arciformes della Oblongata dell'uomo abbiano trovato una splendida conferma nelle recenti osservazioni personali del Marburg.

La seconda parte del libro è dedicata alla fisiologia e alla psicologia dell'organo dell'udito. Incomincia con un magistrale capitolo del Kisch, in cui è trattata la fisiologia dell'orecchio esterno e del medio, cui segue un secondo capitolo del Freidl sulla fisiologia dell'orecchio interno e delle vie e dei centri uditivi.

Köhler di Berlino discorre diffusamente e con grande competenza, della « Psicologia dei suoni », mentre Magnus e De Kleyn di Utrecht ci riassumono in circa 90 pagine quanto oggi di più sicuro si sa sulla fisiologia sperimentale dell'apparecchio vestibolare dei mammiferi (escluso l'uomo), alla quale essi hanno così potentemente contribuito.

Un altro capitolo è dedicato alla vertigine, ed in esso Leidler di Vienna ha saputo darci nello spazio di poco più che trenta pagine, una trattazione pressochè completa di questa sindrome così importante per la praxis quotidiana del medico.

Il volume si chiude con una lunga monografia sulla « Funzione del Cervelletto » scritta dal Dusser de Barenne, e con un capitolo del Karplus di Vienna sulla fisiologia dello stesso organo.

Tale, per summa capita, il contenuto del volume, che speriamo seguìto ben presto dagli altri, in modo che l'opera riesca a costituire un vero *miliarium aureum* sulla via imperiale, che sta percorrendo l'otoneurologia.

G. MINGAZZINI.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali (S). L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXXI Roma, 1° Novembre 1924 Vol. XXXI-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. F. SABATUCCI: *La terapia moderna della poliomielite anteriore acuta.* (*Rivista sintetico-critica e contributo personale*). — II. C. LOTTI: *La meningite tubercolare a ripetizione.* — III. F. RIETTI: *Sul trofoedema cronico di Meige.*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. MINGAZZINI

La terapia moderna della poliomielite anteriore acuta.

(Rivista sintetico-critica e contributo personale)

per il dott. SABATUCCI FRANCESCO.

La poliomielite anteriore (paralisi infantile) non si presenta nel nostro paese con quel carattere epidemico che ne ha reso possibile altrove (Svezia-America) lo studio profondo batteriologico e clinico, ma deve ritenersi più che frequente se Valagussa afferma che nel solo 1915 l'Ospedale del Bambin Gesù di Roma ne ricoverava trentaquattro casi. Nel decorso biennio 1921-1922 in alcuni centri, come nella provincia di Mantova e Modena e anche in Abruzzo si sono avute delle piccole e circoscritte epidemie. Come semplice manifestazione endemica il virus poliomielitico compromette in modo più o meno grave la vitalità ed il benessere di bambini nati sani, e quasi sempre indenni di qualunque tara ereditaria. Mentre il quadro clinico della malattia può dirsi del tutto disegnato, lo studio batteriologico anche se non è definitivamente chiuso certo è

avviato sulla fertile via dell'esperimento e della riproduzione del morbo negli animali.

Tuttavia la terapia deve quasi sempre contentarsi di parziali successi, riducendo solo nel grado i fasti del virus poliomielitico, onde di fronte alle incertezze della sieroterapia, e sfiduciati dalla inutilità della terapia medica si cade facilmente in uno sconfortante nullismo. Se i più moderni mezzi di terapia fisica — Roentgenterapia ed elettroterapia diatermica — preconizzati da Bordier. possano veramente aprire un roseo spiraglio nell'oscuro orizzonte, noi qui cercheremo di indagare commentando i risultati degli altri in confronto dei nostri.

L'esperienza personale — per quanto modesta — è l'unica che persuada in fatto di terapia, anche perchè in clinica ogni caso vuole essere considerato da sè e per sè. Nostro unico scopo è quello quindi di persuadere i colleghi della necessità di meglio e sempre più sperimentare su questo campo, fino a potere dai casi numerosi raggiungere una sintesi che abbia valore definitivo.

Pur dedicando questa nota essenzialmente alla terapia dell'infezione poliomielitica, abbiamo tuttavia creduto opportuno riportare nella mente del lettore ciò che dal punto di vista etiologico e patogenetico è con fondatezza assodato, perchè solo su questa esatta conoscenza può essere ragionevolmente basata qualunque terapia.

Storia. — La forma morbosa che comunemente va sotto il nome di poliomielite anteriore — denominazione questa datagli dallo Schultze in base al reperto anatomo-patologico — oppure sotto il nome di paralisi infantile o di morbo di Heine-Medin, era quasi completamente sconosciuta fino al principio del secolo passato. La prima descrizione clinica fu fatta con esattezza da von Heine nel 1859. In questa monografia si esprime anche il concetto che la lesione risieda nelle corna anteriori del midollo. In seguito gli studi del Cornil. Prevost e più tardi di Charcot e dei suoi allievi diedero la conferma anatomica al criterio clinico espresso dall'Heine. Verso la metà del nostro secolo Strümpell e P. Marie emisero l'ipotesi della natura infettiva della malattia, ipotesi che fu poi confermata, avendo assunto essa qua e là carattere epidemico. Fra le epidemie vanno ricordate quelle verificatesi in Norvegia nel 1903-904-905, in cui la mortalità oscillò fra il 15 e il 46 per cento; quelle della Svezia nel 1905-906-911, di Vienna nel 1908 e infine quelle dell'America del Nord che sono rimaste memorabili per la estensione che esse acquistarono (35,000 casi) e per la mortalità elevata. Fu tentato quindi di trasmettere agli animali la malattia inoculando liquidi o tessuti infetti. Con il liquor di individui morti di poliomielite, Hensen e Harbitz ebbero risultati poco felici, come pure fallirono i tentativi di riprodurre la malattia mediante inoculazioni di strepto-stafilococchi, colibacillo, ecc. Più fortunati invece furono Lanstein e Popper che a Vienna nel 1908 riuscirono a riprodurre nelle scimmie il quadro classico della malattia mediante inoculazione di sostanza midollare di individui affetti da poliomielite.

Secondo il parere di questi studiosi e di molti altri, che si occuparono dell'argomento, l'agente della poliomielite sarebbe un virus filtrabile, ultra microscopico. Non mancarono autori che descrissero forme svariate di cocchi come

agenti provocatori della malattia (Noguchi), ma vi fu anche chi tale ipotesi potè combattere con solidi argomenti (Bull, Brown).

Il Giersvold descrisse un diplococco Gram positivo, e il Fox e il Rucher un bacillo simile nel sangue di bambini affetti da poliomielite. Ma la scoperta della filtrabilità del virus fatta da Flexner e Lewis portò una stasi in queste ricerche. Secondo questi autori, il virus si troverebbe nel sistema nervoso centrale e passerebbe attraverso il filtro Chamberland. Più tardi il Bonhoff e Proescher descrissero nelle cellule nervose di bambini affetti da paralisi infantile dei corpi speciali cui attribuirono carattere specifico. Ma il Flexner e il Noguchi superarono anche la difficoltà di coltivare l'agente causale, usando liquido ascitico. Essi notarono che quando s'innesta virus filtrato nel liquido ascitico, questo dopo cinque giorni si intorbida; dopo dieci o dodici giorni il liquido si rischiara di nuovo, mentre l'intorbidamento si raccoglie nel fondo: al microscopio allora si vedono piccoli cocchi. Flexner e Noguchi riuscirono con queste culture a riprodurre forme tipiche della malattia nelle scimmie. Recentemente Proescher confermò tali reperti coltivando il germe in brodo-ascite e poi in agar-ascite. Rosenau e Towne invece hanno isolato dalle tonsille e dal sistema nervoso di poliomielitici uno streptococco simile al pneumococco, ma un poco più piccolo e senza capsula. Le culture di questi germi invecchiando presentano forme di cocchi simili a quelli di Flexner e Noguchi. Ciò dimostrerebbe che il virus può assumere forme, dimensioni e virulenza diversa. Anche Nozum ed Herzog sono venuti alle medesime conclusioni avendo ottenuto un micrococco Gram resistente coltivabile in brodo ascitico. Senonchè nel 1917 il Bull ha risollevato la questione della etiologia della poliomielite anteriore perchè, iniettando in cavie e conigli gli streptococchi isolati da trentadue casi di questa malattia, non è mai riuscito a riprodurre la malattia ma soltanto forme di comuni meningiti, ascessi cerebrali, artriti, ecc. Perciò egli ha negato l'esistenza di rapporto fra il virus della paralisi infantile e i micrococchi isolati da Flexner e Noguchi.

La maggior parte degli autori quindi, malgrado i numerosi tentativi, ritiene che la vera natura del virus della malattia di Heine-Medin sia ancora da scoprire, e che i diversi microbi isolati non siano che delle impurità dovute a una tecnica difettosa (Levaditi).

D'altra parte per quanto la scimmia sia certamente sensibile al virus della poliomielite anteriore e reagisca con fenomeni clinici e alterazioni anatomo-patologiche in tutto riportabili a quelle che caratterizzano la malattia umana, purtuttavia la maggior parte degli autori non erano riusciti a riprodurre la malattia in serie. Ciò fu possibile quasi contemporaneamente a Flexner e Lewis dell'Istituto Rockefeller di New York, da Leiner e Wiesner nel laboratorio di Weichselbaum a Vienna, da Landsteiner e Levaditi nell'Istituto Pasteur di Parigi. Sono questi autori, e specialmente gli ultimi due, che con il loro vasto studio sperimentale, sono riusciti a fissare i caratteri del virus poliomielitico.

Più recentemente ancora Levaditi e i suoi collaboratori (Netter-Kling, Damulesco, Pastia, Pignot, Nicolau, M.lle Leoneano) hanno messo in luce gli stretti rapporti di parentela che intercedono fra il virus poliomielitico, quello

della encefalite epidemica, della rabbia e dell'erpes, costituendo il gruppo delle ectodermosi neurotrope in quanto questi ultra-virus hanno affinità elettive per i tessuti derivanti dall'ectoderma: cornea, pelle, sistema nervoso centrale e periferico.

Il virus de La poliomielite. — Per quanto non ci si possa permettere di formulare una opinione precisa sul germe della poliomielite, certo il microbo della malattia di Heine-Medin appartiene alla categoria dei microrganismi che attraversano i filtri di porcellana o di terra d'infusori. Conserva a lungo la sua virulenza al di fuori dell'organismo animale, tanto che Flexner ed Amos sono riusciti a tenerlo in vita per sei anni conservandolo in una soluzione di glicerina al 50 %. Mentre resiste al diseccamento e al freddo, è invece assai sensibile al calore, e non è sporogeno. Queste nozioni hanno grande importanza, perchè spiegano la persistenza della poliomielite allo stato larvato durante la stagione fredda, e il modo di trasmettersi attraverso gli oggetti di uso comune (Wiekmann). Il virus si conserva bene nel latte sterilizzato e anche nell'acqua sterilizzata, ma si attenua alquanto, così che il periodo d'incubazione si allunga enormemente e le scimmie si paralizzano solo dopo 36 giorni dall'avvenuta infezione (Landsteiner, Levaditi, Pastia).

I sali biliari che distruggono in vitro alcuni virus filtranti esercitano sul microbo della malattia di Heine-Medin solo un'azione attenuante. Inoltre Leiner e Wiesner avrebbero provato che mentre la bile di animali sani non distrugge il germe poliomielitico, questo verrebbe ucciso dalla bile di scimmie malate di poliomielite. Sono peraltro poco numerose le esperienze per poter concludere che nella bile delle scimmie infettate esistano degli anticorpi microbicidi. Sul virus poliomielitico è stata da vari autori largamente sperimentata tutta la serie degli antisettici. Tali studi hanno dimostrato che la polvere di mentolo, il permanganato potassico (1 ‰), l'acqua ossigenata (1 %) e l'aldeide formica elevano le proprietà patogene del virus. Solo a concentrazioni assai più forti si ottiene la uccisione del germe (permanganato di potassio all'1 %).

Levaditi e Landsteiner, partendo dall'osservazione che nei passaggi da scimmia a scimmia con emulsioni nervose preparate allo stesso modo, spesso si aveva ad un tratto un'attenuazione del potere patogeno, hanno cercato di vedere se la sostanza nervosa delle scimmie sane o di scimmie uccise in piena evoluzione della poliomielite non contenesse delle sostanze capaci di neutralizzare il virus in vitro; ma le ricerche in questo senso sono state negative.

Per ciò che riguarda la diffusione del virus la massima importanza, secondo la maggior parte degli autori, va data all'uomo o come portatore di bacilli, o per trasmissione dal malato o convalescente all'individuo sano. Anche gli oggetti di uso comune hanno importanza per la propagazione della malattia, come pure la polvere degli ambienti nei quali ha dimorato un poliomielitico. Alcuni esperimentatori sarebbero infatti riusciti ad infettare degli animali con la polvere raccolta in camere nelle quali erano degenti individui affetti da poliomielite. Ciò però è negato da Levaditi. Le varie ipotesi, a volta a volta create — specie durante le epidemie — di animali o insetti capaci di trasmettere od inoculare il virus non hanno ottenuto inconfutabili conferme speri

mentali. Certo nè gli studi epidemiologici, nè quelli sperimentali hanno confermato l'ipotesi della trasmissione della poliomielite sia a mezzo di pulci, mosche o cimici, sia dei polli, sia dello « Stomoxys calcitrans » al quale insieme con i topi si era data grande importanza. Anzi nell'organismo del topo il virus poliomielitico è distrutto assai rapidamente, così che l'influenza di questo animale come vettore di germi nelle epidemie di poliomielite deve del tutto ritenersi nulla. Anche a certe epizoopsie di animali domestici — polli e galline — riscontrate prima e durante alcune epidemie di poliomielite non si deve dare che l'importanza di una coincidenza. Recentemente (1921) Bergamini ha richiamato l'attenzione sopra un fatto simile verificatosi durante la epidemia della provincia di Mantova. Ma l'autore stesso riconosce trattarsi di colera dei polli e che « nelle ricerche batteriologiche sul sangue e sui vari tessuti di questi animali, nulla si venne a rilevare che potesse avere attinenza con l'infezione poliomielitica ».

Circa il modo di penetrazione del virus nell'organismo tutti gli autori sono oggi d'accordo nell'attribuire grande, e forse unica importanza, alla mucosa naso-faringea e delle prime vie respiratorie in genere. Non sembra invece probabile che l'infezione possa avvenire per la via della mucosa gastro-intestinale. Infatti tutti i tentativi fatti in questo senso da Levaditi e Landsteiner non solo su scimmie inferiori, ma anche sopra lo scimpanzè, sono rimasti infruttuosi. Questi stessi autori hanno potuto dimostrare che dalla mucosa olfattoria le vie seguite dal virus per giungere al sistema nervoso centrale è quella del bulbo olfattorio, al quale giunge seguendo i filetti nervosi del nervo olfattorio. Ma anche le amigdale e la mucosa del faringe sono facili porte d'entrata quando per banali lesioni non sono più efficace barriera alla penetrazione, e il virus segue assai probabilmente la via dei linfatici perineurali. Certo che per la diffusione hanno speciale importanza le vie linfatiche e il liquido cerebro-spinale. Il sangue invece nell'uomo non ha potere infettante, tanto nel periodo dell'incubazione, quanto in quello della malattia (Flexner, Clark, Lewis). Il liquido cerebro-spinale non contiene virus nè nell'uomo nè negli animali inoculati, se la ricerca viene fatta nell'evoluzione piena della malattia, ma è invece infettante nel periodo d'incubazione. Così inoculando il liquor di una scimmia infettata, al terzo giorno dell'inoculazione, in una nuova si ottiene dopo sei giorni di incubazione l'esplosione del male. Questo dato potrebbe avere qualche importanza per la diagnosi precoce della malattia umana.

Sintomatologia. — I più diversi concetti si sono seguiti per classificare le varie forme con le quali si può clinicamente manifestare la poliomielite anteriore. Wichmann, a seconda della sede del male e della prevalenza dei sintomi a carico dell'encefalo o del midollo o delle meningi o dei nervi, classifica fino ad otto le forme delle poliomieliti. Müller, limitandosi al concetto puramente anatomico, distingue una forma spinale, una bulbare, una cerebrale ed una abortiva. Peabody riduce a tre le quattro forme di Müller e distingue una forma abortiva, una cerebrale e una bulbo-spinale. Possiamo però anche osservare che la forma abortiva non ha importanza che quando ci si trovi in periodo di epidemia, là dove può essere sospettata sopra tutto per criterio di analogia. Se infatti escludiamo il criterio epidemiologico, come si può sospettare e

sostenere una infezione poliomielitica in un bambino, che abbia soltanto malessere, vomito, febbre, andatura atassica, o atassico cerebellare, che scompare con tutti gli altri sintomi in una diecina di giorni, senza lasciare traccia alcuna del male? In pratica quindi non ci sembra abbia importanza che la forma cerebrale e quella spinale (o bulbo-spinale), non avendo tutte le altre sindromi — meningitica, atassica, neuritica — che valore di grande rarità solo riscontrabile nelle estese epidemie.

Forma prevalentemente cerebrale: si inizia dopo un periodo prodromico caratterizzato da fenomeni generali, che descriveremo meglio nel paragrafo che segue e che durano generalmente 48 ore. Compaiono quindi con temperatura alta fenomeni a tipo meningitico, quali sonnolenza, cefalea, delirio, rigidità della nuca, Koërnig. Alcune volte si possono anche avere scosse clonico-toniche più o meno generalizzate. I nervi cranici fino dall'inizio possono essere compromessi e lo sono più frequentemente il terzo, il sesto e il settimo paio. Appena cessano i fenomeni generali e diminuisce la febbre, l'attenzione è richiamata dal *deficit* motorio, per lo più rappresentato da una emiparesi od emiplegia, dapprima flaccida, poi subito spastica. In casi meno gravi, coll'attenuarsi dei fenomeni generali, non resta nessun disturbo nella motilità all'infuori dell'andatura atassica che poi scompare a poco a poco.

Forma prevalentemente spinale: Nel periodo prodromico si ha sonnolenza, malessere, vomito, diarrea o stipsi, e febbre che in genere oscilla tra 38° e 40° C.; il polso è frequente, spesso si ha dispnea. I disturbi respiratori possono essere rappresentati da una semplice corizza, ma talora segue una bronchite, o bronco-polmonite e perfino una polmonite franca. I fenomeni dell'apparato respiratorio sono, secondo alcuni autori, caratteristici dello stato premonitore. Infatti vi è chi sostiene che il sintomo più precoce è una speciale condizione della mucosa naso-faringea: il malato sternuta o fa sforzi per sternutire, la gola non è rossa nè iperemica, ma la mucosa faringea presenta un colorito pallido lucente, è edematosa e cosparsa di un essudato siero-spumoso. Intanto si aggravano i fenomeni enterici e si presenta una diarrea infrenabile oppure stipsi ostinata. Qualche volta questi fenomeni sono accompagnati da vomito e anoressia. Possono infine in questo periodo insorgere fenomeni meningitici consistenti in rigidità della nuca, sonnolenza, delirio, cefalea, scosse clonico-toniche degli arti, rigidità della colonna vertebrale. Non tralasciamo inoltre di ricordare che in questo primo periodo non mancano quasi mai manifestazioni cutanee: sudamina, zoster, esantemi vari. Non è infrequente una iperestesia talvolta assai spiccata, che può imbarazzare il medico inducendolo a pensare si tratti di reumatismo muscolare o articolare oppure di altre affezioni dolorose. Se pratichiamo la puntura lombare in questo momento si ottiene generalmente un liquido chiaro, a pressione piuttosto alta, con aumento dei polinucleati, e — in secondo tempo — dei linfociti. La globulina in genere è aumentata, il Fehling è ridotto. All'analisi del sangue nulla si trova di caratteristico: si ha leucopenia, con aumento dei linfotici ed eosinofilia.

Il secondo periodo si inizia con iperestesie fugaci — più manifeste per la sensibilità termica e dolorifica — e talora con ritenzione passeggera di orine.

Quindi la paralisi si sviluppa rapidamente. Si può avere nei casi più gravi, fortunatamente rari, una tetraparesi o una paraplegia, o — più di frequente — una monoplegia.

L'arto o gli arti colpiti sono freddi e coperti di sudore. Gli sfinteri retto-vescicali sono indenni, come pure in genere non è mai colpito il diaframma. In alcuni casi alla sindrome spinale si associa una lesione bulbare e allora si può avere la morte rapidamente. Si possono peraltro avere anche delle localizzazioni bulbari, che rivestono il carattere delle paralisi nucleari dei nervi cranici.

Qualunque sia la manifestazione paralitica con la quale la malattia si presenta, quello che è importante ricordare è questo, che quanto si osserva nei primi giorni non ha valore definitivo. Infatti con lo sparire della febbre il malessere generale e i disturbi dell'apparato respiratorio e intestinale scompaiono e a poco a poco il malato entra nel periodo della convalescenza, altrimenti detto periodo degli esiti. Residuano cioè dei fatti paralitici più o meno estesi, che sono di gran lunga inferiori a quelli osservati nei primi giorni. Così può essere che all'inizio si veda un bambino completamente inerte e che pare affetto da grave tetraplegia, ridursi questa fino alla paresi di un solo arto e magari di un solo gruppo muscolare. Solo nel termine di qualche mese si stabiliscono le condizioni che possono dirsi definitive, quantunque anche dentro un anno, dall'inizio della malattia, si possano avere dei miglioramenti spontanei nell'attività dei muscoli che sembravano paretici o paralitici.

Se si compie l'esame neurologico di uno di questi arti, a un certa distanza di tempo dall'insidiarsi della paralisi, si può notare quanto segue: la circolazione nell'arto affetto è notevolmente alterata tanto che questo diviene cianotico, talora lievemente edematoso, freddo al tatto e spesso ricoperto di sudore. L'atrofia qualche volta investe tutto l'arto che appare più piccolo rispetto al sano, per la sofferenza del tessuto osseo durante l'accrescimento. Costante è l'atrofia dei gruppi muscolari colpiti, tanto più manifesta quanto più grave o meno riparabile è la lesione che li ha colpiti.

Ai movimenti passivi si incontra diminuizione della resistenza in rapporto con la entità della paralisi flaccida, e i movimenti attivi sono limitati più o meno a seconda del gruppo o dei gruppi muscolari colpiti. I muscoli inoltre presentano quell'insieme di alterazioni della eccitabilità elettrica che costituiscono i vari gradi della R. D.

I riflessi sono generalmente diminuiti o mancanti in rapporto con l'interruzione o no dell'arco diastaltico corrispondente. Talvolta la mancanza o la diminuzione di un riflesso, anche nell'arto apparentemente sano, è il lontano testimonio della maggiore lesione primitiva passata in secondo tempo in guarigione. La sensibilità obiettiva è sempre integra, quantunque alcuni autori parlino di iperalgesia costante negli arti colpiti.

La sensibilità subiettiva è alterata, come si disse, soltanto nei primi giorni quando esistono dolori lungo il rachide e talora dolori così vivi nell'arto colpito da fare pensare a una sindrome articolare o muscolare di natura reumatica.

Trascorso anche il periodo del lento ma progressivo miglioramento, che dura da un mese fino ad un anno o poco più, si entra nel periodo definitivo

durante il quale il normale sviluppo del bambino può condurre a un lento sviluppo dell'arto, non ad alcun mutamento della sua potenzialità motoria.

È in questo periodo che si stabilizzano le deformazioni a tipo permanente le quali sono determinate essenzialmente da tre fattori: da una parte, dalla paralisi di un gruppo muscolare, dall'altra da ipertonia del gruppo muscolare antagonistico, e infine dall'alterato contatto delle superfici articolari tra loro. Quest'ultimo fattore ha speciale importanza nelle forme più gravi laddove più gruppi muscolari sono colpiti. Il mutuo contatto delle superfici articolari è infatti assicurato dall'azione tonica dei muscoli e ciò sopratutto per le articolazioni della spalla, dell'anca e del ginocchio. Naturalmente la paralisi dei muscoli, che circondano queste articolazioni, è accompagnata da rilasciamento e da un grado di mobilità superiore al normale. Così, nelle paralisi dei muscoli del cingolo scapolare, si può vedere l'omero lussato dalla cavità glenoidea e per le paralisi dell'arto inferiore, che interessino i muscoli della coscia, si può vedere la speciale e grave deformità del «genu recurvatum» con l'iperestensione della coscia sulla gamba. Le deformità articolari del piede sono in genere provocate dallo stato di contrattura nel quale entrano i muscoli antagonistici a quelli paralizzati e possono quindi aversi tutte le modalità del piede torto.

Deformità della colonna vertebrale possono ingenerarsi non solo per le paralisi dei muscoli del dorso e lombari, che isolate sono rare, ma anche come conseguenza del raccorciamento di un arto.

Considerazioni anatomiche. — Senza entrare nella descrizione dei reperti anatomo-patologici, che si possono presentare nella poliomielite anteriore, ci sembra utile ricordare alcune nozioni, che spiegano i quadri clinici che osserviamo nella pratica. Vogliamo anzitutto rammentare come il sistema di irrorazione del midollo (arteria spinale anteriore e arterie spinali posteriori) divida il campo midollare in tre zone: una, la anteriore rappresentata dalla parte più centrale delle corna che è sotto il dominio delle arterie centrali anteriori e posteriori nonchè commessurali; una zona esterna irrorata dai vasa corona che a guisa di anello circondano la sostanza bianca, e una zona media irrorata in parte dalle arterie centrali, in parte dalle periferiche. Ora, secondo la maggior parte degli autori il virus poliomielitico avrebbe una speciale predilezione per il territorio di irrorazione dell'arteria spinale anteriore, donde la distruzione delle corna anteriori. Ma queste inoltre hanno una vascolarizzazione più abbondante che non la parte esterna e il loro sostegno esterno nei vasi della sostanza bianca è più forte che non in quelli della sostanza grigia. Infine bisogna ricordare che, secondo Kady, le arterie che penetrano nel midollo spinale sono arterie terminali, nel senso di Cohnheim, in quanto non si anastomizzano. Tutto ciò spiega perchè nella poliomielite le alterazioni si trovino localizzate quasi costantemente in un cono anteriore del midollo, donde la frequente monoplegia brachiale o crurale. Peraltro, pur essendo il processo limitato al solo corno anteriore, appena stabilitosi il focolaio può darsi che le parti circostanti divengano sede di edema e quindi, di contraccolpo alla lesione principale, se ne risentano le corna e perfino le radici posteriori. Ciò spiega il fatto clinico da noi già ricordato della esistenza di dolori, di pare-

stesie che nella poliomielite anteriore, specie nei primi giorni, si può riscontrare e acquistare talvolta tanto rilievo da far confondere nella diagnosi con altre affezioni. Ecco anche perchè nei primi giorni dell'attacco poliomielitico le lesioni possano apparire assai più gravi di quanto poi non siano e perchè quindi sia tanto difficile poter predire, allo stabilirsi di una paraplegia, se questa rimarrà tale o regredirà fino alla monoplegia o anche alla paresi di un solo gruppo muscolare (Mingazzini).

Un altro dato anatomico, che conviene tenere presente, è che ciascun muscolo non ha il suo centro trofico in una sola cellula del corno anteriore, ma le cellule motrici di un solo muscolo sono disseminate su più radici. Ricordiamo a questo proposito le parole di Sherington: « Le cellule nervose motrici che inviano le loro fibre a un muscolo di un arto sono disperse e si estendono su di una certa lunghezza del midollo. In un arto vari muscoli ricevono le loro fibre motrici da più radici spinali e i corpi cellulari, che corrispondono a questi muscoli, devono in conseguenza estendersi nell'interno del midollo su tutta la lunghezza del segmento midollare in un gruppo continuo; in ogni piano trasversale del midollo tali cellule devono trovarsi mescolate con le cellule nervose che innervano molti altri muscoli ». Da ciò è facile concludere che un focolaio poliomielitico in un corno anteriore può corrispondere alla distruzione completa di alcune cellule di un determinato muscolo, a una lesione meno profonda di alcune altre, mentre altre resteranno intatte. E siccome ogni muscolo riceve l'innervazione da almeno tre radici, corrispondenti a tre segmenti midollari, è facile che avvenga che non tutto il centro trofico di un determinato muscolo sia degenerato, ma solo una parte, donde la possibilità della *restitutio* se non *ad integrum*, almeno parziale, di quello che nei primi momenti sembrava del tutto paralizzato.

Terapia della poliomielite acuta e dei suoi esiti.

A) *Terapia causale: Immunità - Vaccinazione - Sieroterapia.*

Era naturale che una volta condotto nel campo sperimentale lo studio etiologico della poliomielite, anche la difesa contro il morbo dovesse essere ricercata nei meccanismi biologici capaci di creare nell'individuo l'immunità acquisita. Le enormi difficoltà incontrate si comprendono a tutta prima solo pensando che l'unico animale veramente sensibile al virus poliomielitico è la scimmia con variazioni di recettività che variano assai da specie a specie e da individuo a individuo. Certo esiste anche nell'uomo — come negli animali — una refrattarietà naturale, che è stata dimostrata luminosamente nello studio di varie epidemie, come se la malattia, nella sua rapida evoluzione, realizzasse una specie di selezione negli individui esposti al contagio. Di fronte a ciò esistono soggetti nei quali la poliomielite si svolge a più riprese, distanziate l'una dall'altra da un lasso di tempo che può essere di qualche anno. A seconda che l'accesso nuovo è più o meno vicino al primo si parla di recidive o di reinfezioni. Così Kling e Levaditi hanno potuto raccogliere casi di questo genere, nei quali il secondo attacco si era verificato a periodi intervallari varia

bili dai due ai cinquantaquattro anni, e hanno in pari tempo dimostrato che il malato può essere lungamente contagioso per conservazione del germe nel naso faringe. Secondo la maggior parte degli autori che si sono occupati dell'argomento, per spiegare le ricadute a lunga scadenza, bisogna ammettere che il germe della poliomielite — come i tripanosomi e gli spirilli — sia capace di un autovaccinazione contro le anticorpi e si trasformi così in una varietà anticorpo-resistente. È crto peraltro che nella maggior parte dei casi, così in clinica come nell'esperimento, si deve ammettere uno stato di refrattarietà acquisita che si manifesta nell'individuo — uomo o scimmia — appena esplodono i sintomi del primo attacco poliomielitico. I tentativi però fatti per creare con la vaccinazione uno stato di refrattarietà, mediante virus trattati con vari procedimenti, mentre hanno dato risultati positivi nelle scimmie, nella pratica clinica non hanno reso servigi apprezzabili. D'altra parte le esperienze fin'ora praticate ci permettono di concludere, che il siero degli animali convalescenti di poliomielite distrugge in vitro il virus della poliomielite, a condizione che l'emulsione virulenta sia omogenea, e il tempo di contatto sufficientemente lungo. Le stesse constatazioni furono fatte nell'uomo e si svelano anticorpi capaci di distruggere il germe, sia direttamente (anti-batterici), sia indirettamente per mezzo dei fagociti (opsonizzazione). Gli stessi anticorpi in periodi epidemici furono anche svelati negli individui, nei quali la poliomielite non aveva esploso con la sintomatologia classica, e con la sindrome paralitica, ma atipicamente e in modo abortivo.

Di qui i tentativi di sieroterapia curativa. Purtroppo i risultati non furono positivi, se non iniettando il siero ottenuto dal sangue defibrinato e centrifugato di convalescenti di poliomielite da sette, dieci ed undici anni. Netter Gudron e Formaine hanno ottenuto con l'iniezione intrarachidea dei risultati incoraggianti in 34 casi e Amos e Chesney in 24. Tuttavia appare tutt'altro che ricca di speranze — almeno per ora — la sieroterapia della poliomielite anteriore. Questa infatti non spiega la sua azione che nel periodo preparalitico o impedendo la propagazione alle altre sezioni midollari quando la malattia si sia già iniziata. Ora la prima condizione in pratica è difficilmente realizzabile. Soltanto in periodi epidemici si può in un bambino febbricitante sospettare la poliomielite ed iniettare nel suo speco vertebrale il siero di un poliomielitico convalescente. In altre parole dobbiamo domandarci se può il medico fondatamente sospettare la poliomielite prima del periodo paralitico e fuori dell'epoca e dal luogo di una epidemia. La risposta è ovvia: tutti i sintomi così detti premonitori sono talmente comuni a tante altre infezioni dei bambini (dai disturbi digestivi agli esantemi, dalla diaforesi alla iperestesia generale) da costituire criteri del tutto fallaci. Molto incerti sono pure i dati forniti dalla puntura lombare e dall'esame del sangue; d'altra parte la reazione di Bordet e Gengou applicata alle siero-diagnosi della paralisi infantile ha dato risultati nulli. La siero diagnosi con l'esame delle proprietà microbicide del siero è teoricamente possibile in quanto gli anticorpi compaiono verso il quinto giorno dall'iniziarsi dei sintomi, quando peraltro la sindrome paralitica si è già certamente affermata. Quindi ci sembra — concludendo — che per ora la sieroterapia non possa avere valore che nei luoghi ove si verifichi una

epidemia di qualche consistenza, o per arrestare il processo di localizzazione nei rari casi nei quali la malattia assume un decorso paragonabile alla paralisi di Landry. Alla grave difficoltà per la diagnosi precoce della malattia dobbiamo aggiungere, per non creare troppo liete speranze sulla sieroterapia, che il quantitativo di siero di convalescenti non può essere che assai limitato, che l'individuo trasmettitore deve essere immune da altre infezioni (tubercolosi e sifilide) e che l'unico animale — la scimmia — si presta assai male a fornire il siero su vasta scala (Valagussa-Belfanti).

Da tutte le nostre considerazioni sul virus poliomielitico scaturisce anche quale importanza abbia la profilassi contro l'invadenza del male. Basta pensare al fatto che il germe resiste anche nella polvere degli ambienti ove il poliomielitico ha dimorato, e che colui che ne ha sofferto, è capace di essere infettante anche per anni, per riflettere quanto provvida sia da parte delle autorità l'obbligo della denuncia.

Oltre all'isolamento dovrebbe essere a lungo curata in questi malati e in quelli che vi ebbero contatto, la disinfezione del naso-faringe con gli antisettici più adatti e nella concentrazione voluta (permanganato di potassio all'1 %).

B) *Terapia sintomatica.*

a) *Periodo acuto.* — Gli insegnamenti dei trattati non sono davvero molti per questo periodo della malattia e molti autori sbrigano in poche righe tutta la terapia della paralisi infantile, limitandosi per lo più a poche misure igienico-profilattiche. Raccomandano la tranquillità, l'areazione della camera, l'immobilità del paziente, magari in una doccia gessata per impedire i movimenti della colonna (sopratutto nelle forme con forte reazione radicolare), la pulizia della bocca e del faringe, i lavaggi intestinali e il cateterismo nei rari casi di ritenzione di urina. Bromuri, aspirina e salicilato formano la scarsa suppellettile farmaceutica cui è affidato il compito di mitigare sintomaticamente i disturbi del male.

Mentre si attenuavano le speranze sulla praticità del trattamento specifico altri mezzi erano escogitati per cercare di raggiungere il germe *in loco,* diminuendone la virulenza. Anche teoricamente questo intento è ostacolato dalla indubbia nozione che allo stato normale le meningi e l'apparato coroideo-ependimale possono essere considerati impermeabili per la maggior parte delle sostanze eterogenee circolanti, specie se di natura colloidale (Bonola). Per quanto riguarda il siero di cavallo — componente ordinario della maggior parte dei sieri antitossici — Vernoni ha dimostrato con numerose ricerche riguardanti il siero antitetanico, che lo si può iniettare in quantità anche rilevanti, tanto per via sottocutanea che per via endovenosa, senza che di esso possa mai comparire la più piccola traccia nel liquido cerebro-spinale. Neppure gli anticorpi formatisi in altre parti dell'organismo ed esistenti in circolo possono giungere in condizioni normali negli spazi intraaracnoidei. Affinchè questi prodotti biologici possano penetrare, occorrono alterazioni dell'apparato coroideo-ependimale o un processo infiammatorio delle meningi. Nella poliomielite anteriore possono esistere concomitanti lesioni meningee, di cui testimoniano i re

perti del liquor, e spiegano la maggiore permeabilità delle meningi che rende ragione dei buoni risultati vantati da Abram Sophian con la iniezione intrarachidea del siero di cavallo dopo la puntura lombare decompressiva. Questo autore, paragonando gli effetti ottenuti con la iniezione di siero di cavallo, con quelli ottenuti con il siero di poliomielitici convalescenti, afferma che sono identici.

Si è cercato anche di iniettare sostanze che raggiungano più facilmente la compagine del nevrasse, e lo studio degli autori si è concentrato sull'urotropina che anche allo stato fisiologico, ad apparato coroideo- ependimale integro, raggiunge assai rapidamente il liquido cerebro-spinale. Netter infatti ne vanta i buoni risultati e Flexner sperimentalmente dimostrava il vantaggio dell'urotropina somministrata precocemente nelle scimmie inoculate con virus poliomielitico. Però anche gli esperimenti misero in luce che tale cura riesce utile solo se adoperata a brevissima distanza dalla infezione sperimentale, e in ogni modo i risultati furono tutt'altro che costanti.

Il Melzer intanto proponeva le iniezioni endorachidee di soluzione di adrenalina sopratutto per la sua azione vasale e antiflogistica. Applicando il metodo alle scimmie infette aveva ottenuto risultati incoraggianti: animali moribondi e paralitici furono visti riaversi e mangiare di buono appetito. La tecnica proposta dal Melzer per l'uomo è la seguente: stabilita la diagnosi si procede ad una puntura lombare sottraendo una buona quantità di liquor in rapporto con la pressione che si trova; subito dopo s'iniettano nello speco vertebrale due centimetri cubi di adrenalina al millesimo; quindi si ripetono le iniezioni ogni quattro o sei ore, senza più estrarre liquor fino al miglioramento manifesto. P. M. Lewis riferiva sul *Medical record* del 23 settembre 1916 di circa 77 casi di poliomielite curati nell'ospedale di New York con il metodo Melzer e assicurava di avere avuto buoni vantaggi; sopratutto nelle forme ad andamento progressivo ed ascendente (tipo paralisi di Landry) quando già minacciava la paralisi del respiro.

Accenneremo appena ad altri tentativi isolati e di scarso valore come quello di Aneck che in tre casi praticava la trasfusione citratata del sangue di adulto, ottenendo il miglioramento in due casi e la morte in un altro.

Negli ultimi tre anni Bordier, ha cercato di trovare nei mezzi fisici la cura della poliomielite anteriore, non limitando questo impiego al periodo di stato, ma bensì facendo agire i raggi Roentgen sul punto malato del midollo spinale e nel primo periodo della malattia. Bordier fu indotto a tale pratica in seguito ai felici risultati ottenuti in un paziente affetto da atrofia muscolare progressiva tipo Aran-Duchenne oggi ancora in buone condizioni dopo dieci anni dal trattamento e vedendo che non solo la malattia si arrestava nella sua evoluzione ma che regrediva in quelle masse muscolari che erano state colpite per ultimo. Nessuno può avere la pretesa di ricondurre la *restitutio ad integrum* nelle cellule nervose già distrutte, ma tutti sanno come molti dei fatti clinici, che si notano nella poliomielite anteriore, siano dovuti all'edema, alla compressione, di molte altre cellule non direttamente colpite, ma che per vicinanza vengono ad essere influenzate e inglobate nel focolaio poliomielitico.

Anche qui peraltro non poche difficoltà teoriche e di tecnica è d'uopo sorpassare.

Bisogna anzitutto notare che i centri nervosi sono protetti da un rivestimento osseo, che ostacola notevolmente l'azione dei raggi: ciò spiega perchè non si ottenessero effetti terapeutici visibili quando si usava — fino a qualche anno fa — la irradiazione senza filtro, e perchè Valobra non riuscisse a impressionare una pastiglia di Sabourroud Noirée, che egli aveva collocato nel canale rachidiano. Donde la necessità di una azione assai più energica ottenuta usando filtri spessi e dando dosi di raggi piuttosto intense, le quali d'altra parte possono avere lo svantaggio dei fenomeni generali sull'organismo (nausee, vomito, anoressia) lamentati dallo stesso Bordier. Circa l'azione dei raggi X sul tessuto nervoso, non si può dire che tutto sia ben chiaro: certo il reticolo endocellulare è resistentissimo ai raggi, come lo è d'altra parte a tutti gli stimoli, così che molti ammisero come vangelo che il sistema nervoso centrale fosse radio-resistente. Da ciò scaturirebbero quasi assiomaticamente le conseguenze che la radioterapia in neurologia avrebbe solo un'azione indiretta sulle lesioni motorie, agendo sopratutto come terapia decompressiva, e che, più si aumenta la dose dei raggi, maggiori e migliori dovrebbero essere i risultati. Di recente Balbi ha invece dimostrato che solo la rete neurofibrillare è dotata di questa radioresistenza, mentre la sostanza tigroide di Nissl è sensibilissima ai raggi come alla maggior parte degli stimoli fisici e chimici. Partendo quindi da questo punto di vista, più recentemente Bergamini ha negato ogni utilità alle dosi forti di raggi che avrebbero solo azione eccitante sulla rete neurofibrillare e tenderebbero invece a distruggere la sostanza cromatica, che ha tanta importanza per la nutrizione e il dinamismo della cellula. Questo autore ritiene di dover diminuire l'intensità delle dosi e aumentare il numero delle sedute in modo da contemperare l'azione sul reticolo e sul tigroide, di dare cioè alla rete fibrillare quel *maximum* utile ad eccitarla e ad aumentarne la resistenza, ma che nel tempo stesso le dosi rappresentino un *minimum* affinchè le modificazioni, che viene a subire la sostanza di Nissl, non assumano carattere di lesioni definitive. Anzichè quindi seguire la tecnica troppo schematica di Bordier sulla distribuzione dei cicli d'irradiazione, Bergamini preferisce attenersi ai criteri della maggiore o minore gravità della lesione midollare, e al grado di regressione spontanea verificatosi. In ogni modo è appunto allo scopo di favorire la restaurazione delle cellule nervose motrici del midollo, non ancora completamente atrofizzate, che la radioterapia midollare è indicata nella paralisi infantile, e il trattamento dovrà essere istituito quanto più precocemente è possibile (Bordier).

La precocità del trattamento scaturisce come logica conseguenza anche dalla semplice considerazione del meccanismo di azione dei raggi sul focolaio poliomielitico, alla quale poco fa accennavamo. Vero è che in pratica si può urtare contro la diffidenza delle famiglie e anche dei medici, che ritengono si debbano lasciare nella assoluta immobilità questi pazienti fino a periodo di stato già raggiunto. Francamente ci sembra una osservazione da dover sorpassare, anzitutto perchè si può sottoporre il paziente alle irradiazioni con ogni cautela, anche quando il bambino non sia degente in ospedale, e anche

perchè non ci sembra più pericolosa — da questo punto di vista — la terapia dei raggi, che non le punture lombari, le iniezioni endorachidee e l'adrenalina raccomandata da Melzer e da altri. Basta pensare che per il primo mese le irradiazioni si fanno solo per tre giorni consecutivi, mentre il metodo di Melzer vuole si ripeta l'iniezione endorachidea ogni quattro o sei ore fino al miglioramento manifesto.

Mentre era fatta nota la nuova terapia della paralisi infantile preconizzata da Bordier, anche in Italia si facevano tentativi in proposito e nella seduta del due maggio u. s. dell'Associazione Romana tra i cultori della elettrologia e della radiologia medica, Serena comunicava alcuni risultati da lui ottenuti colla radioterapia midollare in pazienti affetti dagli esiti della poliomielite anteriore acuta. Questo autore riferiva di avere avuto opportunità, dopo la comunicazione di Bordier, di curare quattro bambini con esito favorevole e riferiva sopratutto circa un caso di poliomielite anteriore di un adulto nel quale si era avuto un apprezzabile miglioramento, quantunque la poliomielite anteriore degli adulti sia di cura assai più difficile, e malgrado fosse stata praticata la radioterapia dopo circa sei mesi dall'inizio del male. Nella stessa seduta Ghilarducci riferiva il caso di un bambino da lui osservato, il quale era stato sottoposto alla radioterapia dopo dieci giorni da che era stato colpito da poliomielite acuta. Esisteva R. D. sui muscoli della gamba e sul quadricipite femorale, e abolizione dell'eccitabilità faradica in tutti i muscoli dell'arto inferiore di sinistra. Fu praticata una irradiazione sulla colonna vertebrale dividendo questa in tre segmenti, dieci m' per campo con tubo Coolidge (SE 30 cm. 1 MA). Dopo undici giorni riosservato il paziente, si era dovuta notare la scomparsa della R. D. nel quadricipite e il ritorno del movimento di estensione della gamba sinistra. Dopo venti giorni si era notata la scomparsa della R. D. sui peronieri e il ritorno del movimento di abduzione del piede. Non può sfuggire l'importanza di questo caso per la rapidità del miglioramento pari alla rapidità con la quale si era intervenuti sul midollo leso. Anche a voler essere scettici in fatto di terapia, non si può non ammettere che la ricomparsa delle reazioni elettriche normali, dopo undici giorni da che lo stesso muscolo ha dato R. D., mostri il benefico effetto della radioterapia sulle cellule delle corna anteriori gravemente compromesse.

Contemporaneamente Bergamini rendeva noti i risultati del nuovo trattamento curativo, che egli aveva esperimentato su più larga scala per averne avuta una discreta casistica a causa di una non grave epidemia di poliomielite anteriore acuta verificatasi nella provincia di Mantova sulla fine del 1921. Egli dopo avere rilevato che « la nuova terapia ha demolito in gran parte la dottrina del riposo » si dichiara persuaso « dei benefici effetti della terapia di Bordier della quale così riassume in cifre gli esiti conseguiti: in quattro soggetti risultato ottimo, in otto risultato nettamente buono, in due risultato mediocre, negli altri due scarsi, insufficienti ». Secondo questo autore la mancata uniformità di tali risultati va messa strettamente in rapporto con la gravità della lesione, e con il periodo, nel quale fu intrapresa la terapia. Infatti nei casi nei quali egli ottenne i migliori risultati si era intervenuti con la radioterapia midollare assai precocemente, in un lasso di tempo che andava dai sette ai venti

giorni dall'inizio del male (insorgenza della febbre), mentre se si era ritardato oltre il suddetto termine, l'efficacia della cura si appalesava minore, o anche insufficiente.

Riferiremo fra poco i risultati controllati da noi nei malati che abbiamo avuto occasione di seguire personalmente.

B) *Periodo di convalescenza e di stato.* — Agli effetti della terapia, chiamiamo con questo nome quel lasso di tempo, che va dal cessare dei fatti acuti al momento in cui è possibile formulare un giudizio prognostico approssimativo sulle conseguenze definitive della lesione, cioè quando l'esame elettrodiagnostico dia la possibilità di un reperto che illumini sul grado e sul numero dei muscoli paralizzati. Praticamente questo si può calcolare raggiunto alla fine dei due mesi dall'inizio del male. Durante questo tempo è specialmente il trofismo dell'arto colpito che bisogna tenere presente e sopra tutto l'abbassamento di temperatura dei muscoli affetti e dell'arto *in toto*. Anche sull'importanza di questo fatto ha richiamato l'attenzione Bordier. Molteplici sono le cause del raffreddamento di un arto colpito da paralisi infantile, ma certo figurano in prima linea la diminuzione della tonicità dei muscoli, la mancanza di lavoro da questi eseguito, e il restringimento delle arterie dell'arto paralizzato, donde diminuzione dell'irrigazione sanguigna. L'abbassamento della temperatura non investe soltanto i muscoli in via di atrofia, ma anche, per conducibilità, i limitrofi rendendo difficili gli scambi nutritizi e l'accrescimento dell'arto. Ciò era stato intuito anche dagli autori meno recenti, che avevano suggerito molti mezzi per evitare il grave inconveniente: così si era cercato di ottenere il riscaldamento degli arti paralizzati, impedendone la perdita di calore da irradiazione, con tessuti di lana, con ovatta o comunicando loro calore con i mezzi più svariati. Bergonié aveva immaginato una « bouillotte » a forma di piccola botte, altri hanno usato i tessuti riscaldanti di Hergolt o il termoforo di Cerutti. Questi mezzi, pur rappresentando già un progresso nella terapia della paralisi infantile, sono ben lontani da quanto può ottenersi a mezzo delle oscillazioni elettriche ad effetto diatermico. Infatti i tessuti sono cattivi conduttori del calore, e quando noi eleviamo la temperatura della pelle, certo non apportiamo profondamente che un numero assai limitato di calorie. Le oscillazioni elettriche di alta frequenza (diatermia) elevano invece la temperatura dei tessuti in profondità e per tutta la sezione dell'arto sottoposta al passaggio della corrente. Anche altre considerazioni fanno ritenere utile il riscaldamento con la diatermia. Il raffreddamento di un muscolo paretico altera le condizioni di eccitabilità elettrica, fino al punto di produrre una R. D. parziale là dove non esistono che delle semplici differenze di quantità (Bordier). Ciò naturalmente facilita di molto gli effetti della elettroterapia, che diviene più efficace e si ha anche il vantaggio di poter avere effetto stimolante con minori intensità di correnti galvaniche. Noi già avemmo occasione di rilevare i vantaggi dell'associazione diatermo-galvanica nei muscoli colpiti da paresi o da paralisi di origine neuritica. Va anche notato che l'elevazione della temperatura non si perde appena cessata l'applicazione, ma perdura per molte e molte ore e dopo un ciclo di qualche seduta (dieci-dodici) torna a mantenersi pressochè eguale a quella dell'arto sano.

A noi sembra che, per circa un paio di mesi dall'inizio del male, alla sola diatermia debba essere data la precedenza nella cura dei fasti della poliomielite. Si inizia quindi il terzo periodo — o di stato — nel quale si nota da una parte il miglioramento progressivo di alcuni muscoli e dall'altra l'atrofia di altri, in modo che a poco a poco ci si avvia verso quello della deformità definitiva. È in questo terzo periodo che si esauriscono più facilmente le speranze e la pazienza dei famigliari per il miglioramento troppo lento e talora poco apprezzabile. Si dève però considerare che dopo un anno, un anno e mezzo e anche più si póssono ancora ottenere miglioramenti, e quindi fino a quest'epoca è logico e onesto non abbandonare le cure fisiche.

I fattori terapeutici ai quali si è sempre ricorso fin qui sono il massaggio, la ginnastica e la elettròterapia.

Il massaggio, favorendo l'irrigazione sanguigna, esercita sopratutto benefico influsso sul trofismo muscolare.

Una grande importànza va data alla ginnastica medico-fisiologica, che là dove sia bene eseguita dà senza dubbio ottimi risultati. La ginnastica razionalmente condotta tende a ripristinare l'azione muscolare difettosa e a correggere vizi di posizione che s'iniziano. In America con la ginnastica specializzata si è riusciti a ridurre da sei ad uno i casi di deformità, mentre negli individui non curati con questo mezzo si ebbe al massimo una riduzione da 1.9 a uno.

Per ciò che riguarda l'elettroterapia le idee dominanti sono ben note e si è sempre data la preferenza alla corrente galvanica così detta discendente con polo positivo indifferente e polo negativo trascorrente sui muscoli paretici o paralizzati. Ci sembra peraltro che anche in fatto di galvano-terapia le idee debbano essere un poco modificate. Oggi la chirurgia ortopedica si è talmente perfezionata nei suoi metodi operativi da dare nella cura delle deformità dei risultati quanto mai brillanti. Non è quindi inutile riflettere durante tutto il trattamento fisioterapico che questi malati dovranno un giorno essere consegnati al chirurgo, il quale potrà eseguire un atto operativo più o meno brillante a seconda del terreno migliore o peggiore che dal fisioterapista gli sarà stato preparato. Da ciò ci sembra derivi più di un corollario. Anzitutto la corrente galvanica non deve essere applicata soltanto per la sua azione trofica vasodilatatrice (corrente discendente senza effetti motori), ma va interpretata come una ginnastica passivo-attiva, utilizzandone l'azione eccitomotrice. Da altra parte si comprende che questo concetto vale soltanto per quei muscoli che abbiano ancora una possibilità di contrazione, in quanto presentano R. D. soltanto parziale. Da ciò si vede come sia indispensabile per una razionale elettroterapia che ci si basi sopra un esatto esame elettrodiagnostico. Se un muscolo non reagisce più ad alcuna stimolazione elettrica ci limiteremo ad usare per questo l'azione trofica della semplice galvanica discendente. Sui muscoli invece che dànno delle risposte, sia pure torpide, agiremo con la corrente galvanica ritmata da un metronomo in modo da avere ad ogni chiusura del circuito una contrazione muscolare, e si farà agire il metronomo in modo da avere delle contrazioni il più possibile distanziate l'una dall'altra. Orbene, se il muscolo risponde meglio alla corrente anodica che alla catodica (inver-

sione della formula di reazione) qui sarà inutile, anzi dannoso, fare agire il catode perchè, per avere una adeguata contrazione, si dovrà usare una intensità maggiore di corrente che non con l'anode. L'*optimum* si avrà quando o con l'anode o col catode si sarà ottenuta la più piccola contrazione visibile (soglia della contrazione) con la minore intensità di corrente. Un altro concetto — che può sembrare eterodosso per i comuni vangeli di elettroterapia — è quello che riguarda l'apodittica legge di non galvanizzare se non i muscoli colpiti dalla paralisi, in modo che muscoli viciniori, bene eccitabili non fruiscano dello stimolo elettrico e ipertrofizzandosi non aumentino la deformità già esistente. Ciò è infatti giustissimo quando nelle paralisi non si trovino muscoli definitivamente lesi, che non rispondano più ad alcuno stimolo elettrico. Qui infatti è possibile se non una *restitutio ad integrum*, almeno un miglioramento cospicuo con deformità non grave, anche per essere i fenomeni paralitici limitati ad uno o a pochissimi muscoli. Quando gli esiti della poliomielite sono gravi, in modo che muscoli numerosi ed importanti per la funzione sono stati colpiti, allora non bisogna perdere di vista fin dal primo momento la necessità che in un prossimo domani il chirurgo con intervento ortopedico adeguato si sforzi di ridurre la deformità. Ci sembra così più opportuno guidare le cure in modo da preparare al chirurgo dei muscoli sani ben validi, che egli potrà dimezzare per un efficace trapianto. Supponiamo, per essere più chiari, di avere un piede varo-equino — è un caso dei più frequenti — dovuto a paresi del tibiale anteriore e dell'estensore comune delle dita; e che questi muscoli diano una reazione degenerativa assoluta. Anche elettrizzati per molti anni di seguito, non riprenderanno mai la loro funzione! Cerchiamo invece di portare ogni nostro sforzo perchè i peronieri siano validi e di sicuro trofismo e noi daremo al chirurgo il modo di compiere un più efficace trapianto. Ciò è anche da considerarsi giusto per un'altra ragione: per quanto un solo muscolo o un gruppo muscolare possa essere colpito gravemente, i muscoli dell'arto che hanno le loro rappresentanze midollari in cellule nervose viciniori delle colpite, anche se non rispondono patologicamente allo stimolo elettrico, in realtà crescono meno bene degli omologhi dell'altro lato perchè, di contraccolpo, risente della lesione tutto il trofismo dell'arto.

Tecnica - Radioterapia. — L'altrui e la nostra personale esperienza ci sembra insegnino come più adatto questo metodo: dopo dieci giorni dall'insorgenza dei fatti febbrili si inizia il primo ciclo di sedute che deve essere da tre a cinque, facendo una seduta ogni giorno. Ciò si ripete per tre mesi di seguito. Si dispongono ai lati della colonna cervicale o dorsale o lombare, delle spesse lamine di piombo in modo da lasciare una distanza di tre o quattro dita trasverse fra una e l'altra. Si regola l'ampolla in modo che la distanza anticatode pelle sia di 15 centimetri, e si interpone un filtro di alluminio di 5 millimetri di spessore. La direzione del fascio utile di radiazione deve fare un angolo di 40 gradi con la verticale. La misurazione della dose di raggi va fatta in ciascuna seduta con cromoradiometro di Bordier o col quantitatometro di Kienhok. Per il primo la dose va misurata dal passaggio di colore che subisce una pastiglia di platino cianuro di bario collocata sulla pelle. Questa tinta deve av-

vicinarsi alla tinta I del cromoradiometro, restandone un poco inferiore, cioè un po' meno gialla e più verde. Con l'altro metodo invece si usa un quadratino di carta per fotografia, posta sulla cute irradiata, indi si paragona alla scala di tinte graduate in unità X (Kienhof) e si giunge ad una cifra variabile di 6-7 unità X.

I raggi da impiegare devono essere durissimi: 8-9 Benoist, con 20-30 cm. di scintilla equivalente.

Diatermia. — Gli autori consigliano vari artifici di tecnica per l'impiego della diatermia, ma non tutti sono pratici data la giovane età e la grande irrequietezza dei piccoli infermi.

L'esperienza personale ci ha mostrato che per l'arto superiore il miglior modo di applicare la diatermia è il seguente: una placca piuttosto grande è mantenuta sul dorso del paziente, a mezzo di una fascia elastica; il piccolo malato viene quindi adagiato sopra un cuscino: il polo attivo è rappresentato da un rullo che viene passato sopra l'arto paralizzato. Chiuso il circuito dell'apparecchio di diatermia si aumenta l'intensità fino a leggere sul galvanometro a filo caldo, 300 e anche 500 millampères. L'attenzione del terapista deve essere diretta a guardare che il tampone-rullo sia sempre bene imbevuto di acqua, inumidendolo di nuovo appena se ne presenti la necessità; e a non distaccare mai il rullo, se non quando l'intensità sia riportata a zero e il circuito aperto; altrimenti, nell'attimo in cui il tampone si distacca, scocca una scintilla fra questo e la pelle; ciò che provoca dolore intenso e può determinare una scottatura. Si può anche fissare al polso del bambino l'altro polo costituito da una piccola lamina di stagnola. La durata dell'applicazione può raggiungere i dieci, dodici minuti.

Per l'arto inferiore noi seguiamo la pratica seguente: il bambino siede sopra un seggiolone, sul cui piano è collocata una grande placca di stagnola in comunicazione con uno dei poli della macchina. Il piede, o i piedi se entrambi gli arti sono offesi, poggiano sopra una lamina di stagnola collegata con l'altro polo e disposta sopra un cuscino molle, a sua volta disposto sopra un banchetto situato avanti al seggiolone. Per il peso stesso dell'arto il piede si affonda e si modella bene sulla stagnola, sì da assicurare la più perfetta adesione. Se il bambino è sufficientemente grande ed è quieto si può senza altro artificio procedere all'applicazione. Ma per poco che il paziente sia irrequieto, si può mettere un cuscinetto di sabbia sul piede e un assistente — o meglio la mamma — con la mano tiene assicurato il cuscinetto stesso. Si possono anche usare gli elettrodi di metallo a bracciale, fabbricati dalla casa Rei niger & Schall, collocandone uno alla coscia e uno alla parte distale della gamba, e assicurandone la fissità con fasce elastiche. Una volta messo a posto il paziente con uno degli artifici di tecnica ora descritti, si chiude il circuito e si fa aumentare l'intesità fino a raggiungere i 500 millampères. È necessario sorvegliare attentamente la temperatura della gamba al disopra del collo del piede, nella regione dell'arto che ha la più piccola sezione dove il riscaldamento è maggiore.

Si arresta la corrente riconducendola lentamente a zero, quando dopo otto

o dieci minuti si avvertirà che tutto l'arto è riscaldato, e quando l'irrequietezza e spesso il pianto del bambino, mostrerà che si è iniziato il caratteristico dolore che insorge quando il riscaldamento è forte sulla parte più ristretta dell'arto.

Elettroterapia. — Per quanto riguarda la tecnica elettroterapica abbiamo già detto abbastanza, discutendone or ora le indicazioni e d'altra parte è troppo alla portata di tutti per dovervi insistere ulteriormente.

CASISTICA.

OSSERVAZIONE I. — D. P., di 27 mesi, da Roma.

Dati anamnestici: il padre nega lues e sottopostosi a R. W. prima del matrimonio questa dette risultato negativo. La mamma non ha avuto aborti, il bambino nato a termine, ha camminato regolarmente; mostrò invece un certo ritardo nel parlare. Il 4 agosto 1921 ammalò improvvisamente con febbri alte e lievi disturbi intestinali. Dopo tre giorni i parenti si accorsero che il bambino al mattino non muoveva affatto la gamba sinistra, e la sera anche la destra.

Status del 21 settembre 1921: bambino di sviluppo scheletrico e muscolare regolare; nulla a carico degli organi interni.

Esame neurologico: nulla a carico dei nervi cranici e della motilità passiva e attiva degli arti superiori. Gli arti inferiori giacciono abbandonati nel piano del letto; entrambi i piedi sono cadenti, gli arti inoltre sono cianotici e freddi. Masse muscolari assai ipotoniche e flaccide. Nessun movimento attivo il bambino può compiere con detti arti. È impossibile la stazione eretta e la deambulazione. Mancano tutti i riflessi degli arti inferiori; epigastrici e addominali debolissimi. Esame elettrodiagnostico: sia con lo stimolo galvanico, che con il faradico, non è possibile ottenere alcuna risposta da nessuno dei muscoli degli arti inferiori, sia anteriormente che posteriormente.

Terapia. — Il bambino viene sottoposto a irradiazione della porzione dorsolombare del midollo: dose totale sotto filtro di 5 mm. con tubi di 30 cm. di scintilla equivalente, con intensità di 2 millampères nel tubo. Furono eseguite tre sedute distanziate di tre giorni l'una dall'altra e ripetute per tre mesi (ottobre-novembre-dicembre). Susseguentemente il bambino veniva assoggettato dapprima a sedute di diatermia con il metodo descritto, quindi si alternava la diatermia con la corrente galvanica a scopo trofico (galvanizzazioni discendenti con il catode labile sui muscoli degli arti inferiori).

Status del 27 dicembre 1921: gli arti sono notevolmente migliorati per quanto riguarda la termogenesi e il colorito. I muscoli appaiono tutti ipotrofici, a sinistra più che a destra: il gluteo di sinistra mostra un grado assai rilevante di ipotrofia, il piede sinistro ha un grado di varo-equinismo più accentuato che a destra. Misurazioni: coscia destra al terzo medio uguale a 23 cm., coscia sinistra = 22 cm., gamba destra al terzo medio = 19.50 cm., gamba sinistra = 17 cm. Dei movimenti attivi, si accenna a destra la flessione della coscia sul bacino l'abduzione e l'adduzione della coscia, la flessione e la estensione del piede, mancano tutti gli altri. A sinistra non è possibile alcun movimento attivo. Mancano tutti i riflessi. L'esame elettro-diagnostico dà R. D. quasi completa sui muscoli dell'arto inferiore destro, R. D. assoluta su quelli dell'arto inferiore sinistro.

Nel gennaio 1922 il bambino viene sottoposto a nuove irradiazioni con la tecnica della volta precedente. Inoltre si continuano le sedute di diatermia a giorni alterni, mentre negli altri giorni si praticano correnti galvaniche ritmiche su tutti i muscoli degli arti inferiori.

Status. — Nell'arto inferiore destro i movimenti sono tutti accennati nella coscia e sono pressochè completi nella gamba (eccetto la estensione che è limi-

tata) e nel piede. Nell'arto inferiore sinistro manca la flessione della coscia sul bacino, è appena accennata la estensione della gamba sulla coscia, sono possibili i movimenti del piede. Continua la cura.

Status del giugno 1923: arto inferiore destro, possibile l'estensione della coscia sulla gamba, appena accennata l'estensione della gamba sulla coscia. Possibile l'abduzione della coscia, limitata l'adduzione. I movimenti del piede si compiono pressochè normalmente.

Arto inferiore sinistro. — Ginocchio in pronunciato valgismo, piede vàro-equino. La flessione della coscia sulla gamba è impossibile, si accenna l'estensione della gamba; possibile in parte la flessione plantare del piede, impossibile la flessione dorsale.

Deambulazione. — In parte possibile con apparecchio ortopedico.

Esame elettro-diagnostico. (Parzialmente eseguito per la irrequietezza del bambino). — Arto inferiore destro R. D. assoluta sul muscolo quadricipite. Sui muscoli della gamba differenze quantitative. Arto inferiore sinistro R. D. assoluta sul quadricipite. R. D. parziale sui muscoli della gamba.

In questo caso si trattava di una forma assai grave di poliomielite anteriore, che aveva interessato evidentemente il rigonfiamento lombare in grande estensione. La paraplegia era completa e tanto più grave per la compartecipazione degli psoas. Con il trattamento si è trasformata in monoparesi crurale destra in via di progressiva regressione, e in monoplegia crurale sinistra incompleta, più grave nel segmento prossimale dell'arto, meno grave per il distale.

Osservazione II. — B. E., di 17 mesi, da Roma.

Il padre nega lues, non è bevitore. La madre non ha avuto aborti; altri due figli godono perfetta salute. Il 26 agosto 1921 il bambino fu colpito da febbre durante la quale la mamma si accorse che non era più capace di compiere alcun movimento con le gambe e di reggersi in piedi.

Status del 9 settembre 1921: bambino a sviluppo regolare; nulla a carico degli organi interni.

Esame neurologico: nulla a carico dei nervi cranici e della motilità degli arti superiori. Gli arti inferiori sono entrambi ipotermici sopratutto nel segmento distale; i movimenti passivi offrono tutti una resistenza inferiore alla norma. Dei movimenti attivi sembra accennata a sinistra la flessione e la estensione della coscia, la flessione e la estensione del piede. Non è possibile ottenere alcun movimento nell'arto inferiore destro. Riflesso achilleo e rotuleo sinistro appena accennati, mancano l'achilleo e il rotuleo di destra. Non si apprezza alcun disturbo delle varie forme di sensibilità generale e dei sensi specifici.

Terapia. — Il bambino viene assoggettato ad irradiazione del segmento dorsale basso e lombare del midollo, con il metodo di Bordier, facendo tre irradiazioni in tre giorni successivi. Dopo 20 giorni dall'ultima irradiazione si inizia il trattamento diatermico.

Status (novembre 1921). — Le condizioni del bambino sono migliorate in modo rilevante. I movimenti dell'arto inferiore sinistro sono tutti possibili e completi ed il trofismo in questo arto appare normale. L'arto inferiore destro mostra una lieve ipotrofia dei muscoli della gamba, un poco più marcata in quelli della regione laterale esterna. I movimenti attivi sono normali nella coscia e nella gamba, appena accennati quelli del piede. Achilleo e rotuleo sinistro presenti; rotuleo destro debole.

L'esame elettrodiagnostico dà reazioni normali per i muscoli dell'arto inferiore sinistro; nell'arto inferiore destro si rileva R. D. incompleta nel muscolo estensore comune delle dita e nel m. tibiale anteriore.

Si inizia allora il trattamento galvanico con applicazioni ritmiche (Katode al dorso - Anode sotto forma di tampone fisso, limitato alla regione laterale esterna della gamba) e si continua questo trattamento per tre mesi.

Status (aprile 1922): il bambino ha continuato nel miglioramento; residua soltanto una lieve paresi dell'estensore comune delle dita del piede destro e del tibiale anteriore, appena apprezzabile all'esame e che non ostacola la deambulazione del paziente.

Si tratta quindi di un bambino colpito da poliomielite anteriore che in un primo tempo aveva prodotto la paralisi di entrambi gli arti inferiori. Assoggettato dopo quattordici giorni a roentgenterapia, migliorò notevolmente e rapidamente. La diatermia e le correnti ritmiche galvaniche completavano il trattamento e dopo circa sette mesi il piccolo paziente poteva ritenersi pressochè del tutto guarito.

Osservazione III. — P. L., di mesi 11, da Roma.

Il padre contrasse lues in epoca che non sa precisare e si curò in modo saltuario e insufficiente. La madre ebbe dapprima quattro concepimenti, esito dei quali furono quattro figli nati morti, quindi una quinta gravidanza durante la quale fu convenientemente mercurializzata e diede alla luce il bambino di cui si parla. A 16 giorni di età il bambino ebbe febbre alta, accompagnata da vomito e da stipsi ostinata. La mamma allora si accorse che il bambino non era più capace di muovere l'arto inferiore destro. Il bambino fu sottoposto a cure di massaggio nell'arto colpito, bagni caldi e applicazioni di elettricità faradica fatte dalla madre.

Status (1° dicembre 1921): il bambino mostra uno sviluppo regolare e non presenta note di eredo-lues. Nulla a carico degli organi interni. Esame neurologico: nulla a carico dei nervi cranici. Motilità passiva e attiva degli arti superiori e dell'arto inferiore sinistro, normale. L'arto inferiore destro è notevolmente ipotrofico rispetto a quello di sinistra, è cianotico e freddo. Il piede è in posizione di grave equinismo e inoltre tende a poggiare in terra il bordo esterno. I movimenti passivi offrono una resistenza minore della norma, sopratutto quelli del piede, ove le alterazioni dei legamenti articolari permettono una abnorme mobilità nei movimenti di adduzione. Nessun movimento attivo è possibile in quest'arto. La deambulazione è nulla.

L'esame elettrodiagnostico mostra a destra R. D. parziale sul muscolo quadricipite e R. D. grave sui muscoli estensori del piede e sui peronieri.

Il bambino viene assoggettato a cura radioterapica con il metodo Bordier, quindi a sedute di diatermia a giorni alterni secondo il metodo già indicato. Negli altri giorni si praticano applicazioni galvaniche ritmiche, con il polo positivo sul gluteo di destra e con il polo negativo sul m. quadricipite estensore e sui muscoli della regione laterale esterna della gamba.

Status (maggio 1922): l'arto inferiore destro è assai migliorato per ciò che riguarda il trofismo e la termogenesi. Il piede è in migliore posizione, essendo diminuita la rotazione all'interno. Dei movimenti è possibile l'estensione della gamba e la flessione della gamba sulla coscia, come pure è accennato il movimento di flessione del piede. Mancano i movimenti di estensione e di abduzione del piede.

Status (settembre 1922): le condizioni dell'arto inferiore destro sono migliorate sempre più, per ciò che riguarda il trofismo; l'accrescimento dell'arto si compie all'incirca di pari passo con quello dell'arto sano. Permangono invariate le condizioni per ciò che riguarda l'estensione e l'abduzione del piede. Con opportuna scarpa ortopedica il bambino ha cominciato a deambulare discretamente.

In questo caso si ottenne miglioramento per quanto riguarda il trofismo dell'arto e in parte nella funzione della coscia, poco in quella del piede, già deformato da un trattamento inopportuno. Bisogna peraltro notare che la radioterapia aveva agito soltanto dopo dieci mesi dalla fase acuta del male.

Osservazione IV. — P. D., da Campagnano, di mesi 9.

Dati anamnestici: padre vivente e sano, nega lues, è discreto bevitore. La madre non ha avuto aborti e gode buona salute. Altri tre figli sono vivi e non hanno sofferto malattie importanti. Il bambino è nato a termine ed è stato bene fino ai primi giorni del febbraio 1922, allorchè la mamma si accorse che il bambino non poteva più muovere l'arto inferiore sinistro. La madre non sa dire se la paralisi fu accompagnata da febbre; in ogni modo se vi fu, questa dovè essere lieve.

Status (aprile 1922): bambino di sviluppo regolare; nulla a carico degli organi interni. L'esame neurologico non può essere praticato che molto som-

mariamente, data l'età e l'irrequietezza del soggetto. Si può peraltro affermare che non si notano *deficit* motori a carico dei nervi cranici come pure a carico della motilità degli arti superiori e dell'arto inferiore destro. L'arto inferiore sinistro è freddo, con tendenza alla cianosi; il piede è cadente, le masse muscolari tutte flaccide ed ipotoniche. Il bambino non può compiere con questo arto alcun movimento. Mancano gli achillei e i rotulei bilateralmente.

Esame elettrodiagnostico: R. D. grave in tutti i muscoli della gamba, più rilevante a carico dei muscoli estensori del piede. Ipoeccitabilità galvano-faradica manifesta sui muscoli della coscia.

Il bambino viene sottoposto a irradiazione della porzione dorso-lombare del midollo, sotto filtro di cinque millimetri di alluminio.

Si praticano quattro sedute, due giorni consecutivi, quindi due giorni di riposo, poi due nuove irradiazioni a giorni consecutivi (prof. Serena).

Status (maggio 1922): i parenti affermano che dopo l'irradiazione fu subito notato un notevole miglioramento. L'arto inferiore sinistro ha ripreso il colorito normale ed è soltanto lievemente ipotermico rispetto a quello di destra. Piede in posizione di varo equinismo. I movimenti dell'arto sono possibili ad eccezione di quello di estensione del piede.

L'esame elettrodiagnostico dà R. D. grave dei muscoli della regione anteriore della gamba, più spiccata dell'estensore comune delle dita e del tibiale anteriore. Sugli altri muscoli permangono differenze quantitative di lieve entità. Non si potè trattare il bambino con la diatermia e la galvanica, perchè della provincia.

Si tratta di un piccolo bambino colpito da poliomielite anteriore con fenomeni acuti molto scarsi, e che in principio determinò una monoplegia crurale sinistra. Sottoposto a radioterapia si è avuto dopo due mesi dall'inizio del male un miglioramento rapido che fino a quel momento non si era avuto spontaneamente, tanto da ridurre la monoplegia ad una semplice paresi del gruppo dei muscoli della regione anteriore della gamba, sopratutto dei muscoli tibiale anteriore ed estensore comune delle dita.

Osservazione V. — C. A., di anni tre. Padre e madre sono viventi e sani.

All'età di due anni fu colpito da modica febbre e dopo qualche giorno la mamma si accorse che il bambino non era più capace di camminare e di reggersi in piedi, perchè paralizzato nell'arto inferiore sinistro. Fu sottoposto a cura di massaggio e ad applicazioni faradiche su tutti i muscoli dell'arto paralizzato, senza che i parenti potessero notare alcun visibile miglioramento.

Status (16 aprile 1921): bambino di sviluppo regolare: nulla a carico degli organi interni. Esame neurologico: nulla a carico dei nervi cranici e della motilità degli arti superiori e dell'arto inferiore destro. L'arto inferiore sinistro è notevolmente ipotrofico, specialmente nei muscoli della gamba. Il piede è ciondolante; inoltre l'arto è freddo e cianotico, mentre è quasi sempre coperto di sudore. I movimenti passivi offrono una notevole ipotonia, specie nel segmento distale. Dei movimenti attivi è appena accennata la estensione e la flessione della coscia, la flessione e l'adduzione del piede. Mancano l'achilleo e il rotuleo di sinistra.

L'esame elettrodiagnostico mostra parziale R. D. del gluteo e del quadricipite, e R. D. grave sui muscoli della regione laterale esterna della gamba.

Terapia. — Il bambino viene assoggettato dapprima a solo trattamento diatermico per un mese e ben presto si videro migliorare le condizioni della termogenesi e si notò subito la scomparsa del sudore.

Quindi si iniziò il trattamento galvanico, con correnti ritmiche, ponendo un polo (catode) sul gluteo corrispondente, e un polo (anode) sotto forma di tampone a doccia abbracciante la regione anteriore e posteriore della gamba.

Status (giugno 1922): le condizioni dell'arto sono notevolmente migliorate; esiste sempre un notevole grado di varo-equinismo del piede, che viene opportunamente corretto con piccola scarpa ortopedica. Il bambino è capace di deambulare discretamente.

In questo caso di grave monoplegia crurale sinistra da poliomielite anteriore, non fu possibile il trattamento radioterapico, perchè giunto troppo tardi alla nostra osservazione.

Ne ritengo peraltro utile il cenno sia perchè è evidente come nessun vantaggio apprezzabile si fosse ottenuto con un anno circa d'elettroterapia faradica, mentre il trofismo migliorò subitamente appena s'intervenne colla diatermia e migliorarono le condizioni di funzionalità dell'arto, dopo un congruo periodo di applicazioni galvaniche ritmiche, opportunamente condotte.

DEDUZIONI.

Per quanto abbiamo esposto è evidente che il problema pratico della terapia della poliomielite si ricollega con quello della diagnosi precocissima della malattia (periodo preparalitico). Dove non sostenga il criterio epidemiologico, clinica e laboratorio purtroppo non concedono tanto, onde — in definitiva — qualunque terapia non può vantare migliore successo che ridurre al minimo possibile gli esiti della parziale distruzione midollare. Bisognerebbe poter prevenire, ma di quali difficoltà sia irto questo cammino — sia che si batta la via dei vaccini o quella dei sieri — tutti sanno sufficientemente. Circa le varie terapie mediche già enumerate, dalle più semplici alle più complesse, ci eravamo formato il convincimento che una valesse l'altra e che forse non sbagliavano coloro che limitavano l'opera del medico alle misure igieniche e profilattiche. Rivolgendoci oggi la domanda, se veramente la terapia preconizzata da Bordier rappresenti una conquista certa di risultati, per la cura della poliomielite, noi esiteremmo a dare una risposta definitiva. Anche considerando nell'insieme tutti i casi che ci risulta siano stati irradiati, non sapremmo dedurre che un'impressione più che un convincimento. Molti di questi casi — specie fra quelli di Bergamini e nostri — sono tutt'altro che dimostrativi e non si può sfuggire alla facile critica che, anche l'antico nullismo avrebbe dato gli stessi risultati a mano a mano che nel focolaio midollare fossero a poco a poco diminuiti spontaneamente i fenomeni di « diaschisis ». Certo la nostra critica acquista maggior valore quando si pensa che la radioterapia dà risultati quasi nulli, quando si intervenga qualche tempo dopo la stabilizzazione dei fenomeni paretici, e che sono invece più appariscenti quando si pratichi nei primi giorni. Da ciò per lo meno scaturisce come logica conseguenza che il meccanismo d'azione dei raggi va inteso come una decompressione tendente al riassorbimento dell'edema ed eccitante i processi reintegrativi, e perciò i suoi benefici effetti sono in funzione del grado e del numero delle cellule malate. Il problema terapeutico quindi non è spostato di molto, ed è solo verosimile che questo metodo di cura, tempestivamente applicato, riesca a far rientrare nella norma meglio e più presto un maggior numero di cellule, limitando così gli esiti a quelli che sono in rapporto con distruzioni anatomicamente e fisiologicamente irreparabili. Bisogna sempre pensare alle grandi difficoltà che si incontrano quando si voglia portare la risoluzione di tale quesito nel campo sperimentale, agendo — ad esempio — con i raggi, su animali (scimmie) ma-

late di poliomielite e lasciando nel contempo i controlli senza irradiazione: chi può in fatto di lesioni da «virus poliomielitico» riprodurre condizioni identiche di malattia e tali da permetterne il paragone? In complesso, senza voler essere ipercritici o eccessivamente ottimisti, non ci pare che fino ad oggi si possa esprimere un giudizio definitivo sull'impiego dei raggi Roentgen nella terapia della poliomielite anteriore. Ma, considerato che questo mezzo curativo è ormai di non difficile impiego, che non offre inconvenienti o pericoli seri, vale la pena di sperimentarlo su più larga scala, perchè solo dalla critica di casi assai numerosi si potrà trarre un concetto definitivo sulla sua utilità e si dovrà tener conto principalmente dei malati veduti e seguiti fin dall'inizio dell'infezione, rapportando gli esiti finali ai primi sintomi del male.

Dove certo non corre alcun dubbio è sull'utilità dell'impiego della diatermia negli esiti della poliomielite, non solo per ciò che riguarda il miglioramento della termogenesi degli arti, ma anche per il complesso meccanismo neurotrofico che esercita questa recente modalità di terapia fisica. Abbiamo anche dimostrato quanto sia utile unire alla diatermia la corrente galvanica ritmata con quegli accorgimenti di tecnica dei quali si è a lungo trattato. Nella maggior parte dei casi gli esiti delle poliomieliti esulano ad un dato punto dal campo del neurologo-fisioterapista per divenire competenza del chirurgo ortopedico. L'opera dell'uno prepara la strada del secondo ma, solo dalla intima coesione delle loro vedute e direttive è dato l'*optimum* di rendimento.

BIBLIOGRAFIA.

MINGAZZINI G. *Anatomia Clinica dei centri nervosi.* 2ª ediz., 1913, Torino.

BELFANTI S. e VALAGUSSA F. *Poliomielite anteriore acuta.* Edito a cura della Direzione Generale della Sanità Pubblica (1916-1917) e tutta la bibliografia ivi contenuta.

H. B. TOMAS. *Trattamento della paralisi da poliomielite negli stadi precoci.* Journal of the American medical Association, 23 settembre 1916, pag. 949.

SOPHIAN A. *Trattamento specifico della Paralisi Infantile.* Journal of the American Medical Association, 5 agosto 1916, pag. 426.

WALTER, L. BARBER. *Diagnostica e trattamento della poliomielite anteriore.* Medical Record, 22 giugno 1916, pag. 142.

LOVETT ROBERT. *Trattamento della paralisi infantile.* Journal of the American Medical Association, 5 agosto 1916, pag. 421.

LEVIS P. M. *Rapporto su 77 casi di poliomielite acuta curata con iniezioni intrarachidee di Adrenalina.* Medical Record, 23 settembre 1916, pag. 540.

A. RUECK. *Sopra tre casi di poliomielite anteriore acuta curati con la trasfusione di sangue citratato di adulti.* Medical Record, 30 settembre 1916, pag. 587.

FLEXNER SIMON. *Nota sulla sieroterapia della poliomielite anteriore.* The Journal of the American Medical Association, vol. LXVII, n. 8, pag. 383, 15 agosto 1916.

WELLS C. W. *Il siero immunizzato nel trattamento della poliomielite acuta.* Journal of the American Medical Association, 21 ottobre 1916, pag. 1211.

NUZUM JOHN W. *Produzione di un siero antipoliomielitico.* Journal of the American Medical Association, vol. LXVIII, n. 1, 6 gennaio 1917, pag. 24.

LOWET R. W. *La fatica e l'esercizio nel trattamento della paralisi infantile.* Journal of the American Medical Association, vol. LXIX, n. 3, 21 giugno 1917, pag. 168.

EHIGTH E. *La cura ortopedica della poliomielite anteriore nel periodo acuto e in quello di convalescenza.* Journal of the American ecc., vol. LXIX, n. 5, 1° settembre 1917, pag. 694.

BOORSTEIN SANNEL B. *La cura della poliomielite anteriore nell'Ospedale di Fordham.* Jour. of the American, ecc., vol. LXIX, n. 5, 1° settembre 1917, pag. 696.

DRAGOTTI G. *Le nuove conoscenze sulla etiologia e la clinica della poliomielite acuta.* Policlinico, Sezione pratica, 28 gennaio 1917.
MATHERS G. et WEAVER G. *Azione battericida del Gliurol sui micrococchi della poliomielite anteriore.* Transactions of the Chicago pathological Society, vol. X, n. 7, gennaio 1919, pag. 218.
NUZUM JOHN. *Nuovi studi sopra un siero antipoliomielitico, sue proprietà profilattiche e curative sulla poliomielite delle scimmie.* Transactions of the Chicago Society, vol. X, n. 5, giugno 1919, pag. 205.
BORDIER H. *Nuove vedute sul trattamento della paralisi Infantile.* La Pediatria, 15 maggio 1921.
DELHORME et LAQUERRIÈRE. *Electrologie.* Trattato della collezione SERGENT, ecc. Paris, 1921.
SABERTON. *Diathermy in Medical, etc.* Cassel and Company, 1920.
NAGELSCHMIDT. *Lehrbuch der diathermie.* Springer, Berlino, 1921.
BUCLHEY G. *Einleitung zur Diathermischehandlung.* Berlin, 1921.
BÉCLÈRE, COSTENOT, M.me LABORDE. *Radiologie et Radiumthérapie.* Trattato della collezione SERGENT, ecc. Paris, 1921.
BORDIER. *Diathermie et diathermothérapie.* Baillière et fils, 1922.
SABATUCCI. *L'associazione diatermo-galvanica, ecc.* Atti dell'Associazione Romana tra i cultori della Elettrologia e della Radiologia Medica. Seduta del 2 maggio 1922.
C. LEVADITI. *Ectodermoses neurotropes.* Masson, Paris 1922.
BERGAMINI M. *Poliomielite anteriore acuta a forma epidemica e suo nuovo trattamento curativo.* Clinica Pediatrica R. Università di Modena, 1922.
OPPHENHEIM. Lehrb. d. Nervenkrankheiten. Berlin 1923.

II.

CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DELL'UNIVERSITÀ DI CAMERINO

La meningite tubercolare a ripetizione

per il prof. C. LOTTI.

Sulla meningite tubercolare si potrebbe anche oggi ripetere quanto il professore Chantemesse (1) scrisse, 40 anni fa, come esordio alla sua tesi: « L'histoire de la méningite tuberculeuse a été l'objet de tant de travaux, et tant d'observateurs ont écrit sur elle, qu'il semble, en vérité, que rien d'obscur sur ce sujet ne doive persister ». Ed allo stesso modo di quaranta anni fa, dobbiamo anche oggi riconoscere che i punti oscuri sono molti, nonostante gli studi fervidamente proseguiti in questo campo, molto attraente, della patologia.

Ho avuto l'opportunità di seguire, per due anni consecutivi, una forma assai importante di meningite tubercolare, che mi sembra prestarsi a qualche considerazione non priva d'interesse. Ne trascrivo in succinto la storia clinica.

Si tratta di una donna di 27 anni (Tom. Ann., di Sefro), maritata con figli, la quale non ha precedenti ereditari degni di nota. Sono invece assai notevoli i suoi precedenti personali. A 20 mesi ebbe un'affezione febbrile, durata 20 giorni, su cui non si possono avere dalla madre notizie precise: sembra però

(1) CHANTEMESSE. *La méningite tub. de l'adulte, formes anormales en particulier.* Thèse de Paris, 1884.

che alla febbre si associasse rigidità della nuca ed una iperestesia così notevole, che solo a toccarla (e tanto più a muoverla), la bambina si metteva a gridare. Nello stesso anno ebbe successivamente morbillo.

A 10 anni, mentre si trovava in Germania colla famiglia, fu presa una sera improvvisamente in pieno benessere (aveva lavato della biancheria per mezza giornata) da forte cefalea, a cui si associò delirio ed amaurosi completa. È da notarsi che, nel paese dove si trovava, nè allora nè in seguito si verificarono casi di meningite. Non sa dire se ebbe febbre. A questi disturbi si associò rigidità della nuca e della colonna vertebrale; non vomito. Il delirio, alternantesi con sopore ed incoscienza, durò una settimana. Le condizioni migliorarono in seguito, e tornò gradatamente la vista: però l'ammalata, sofferente ancora per forte cefalea, dovè restare per un mese a letto. Migliorata ed alzatasi, persisterono i disturbi visivi per un lungo periodo (2 anni), durante i quali ebbe quasi costante diplopia. Non vomito.

Poichè essa fino da piccola soffriva di ascaridi, di cui in varie epoche aveva emesse forti quantità, il primo pensiero del medico fu che si trattasse di elmintiasi; però, di fronte al persistere di fenomeni meningei gravi, fu fatta diagnosi di meningite.

Si rimise pienamente; ebbe la prima mestruazione a 14 anni, e le successive furono regolari; si sposò a 16 anni con uomo sano e robusto, tuttora vivente, e ne ebbe tre gravidanze, tutte condotte a termine. Il primo figlio morì a 18 mesi per meningite, gli altri sono viventi e sani.

Nel 1918 (aveva 22 anni) ebbe l'influenza, regolarmente decorsa e guarita.

Nel 1921, nel marzo (all'età di 25 anni), fu colta improvvisamente, senza cause apprezzabili, da intenso dolore al rachide, e da cefalea violenta. Colla cefalea ebbe vomito alimentare, non febbre. Costretta a mettersi a letto, vi rimase per circa una settimana, dopo la quale potè alzarsi migliorata delle sue sofferenze; persisteva però ancora dolore alla colonna vertebrale, sovrattutto quando camminava.

Ebbe una ricaduta cogli stessi caratteri (per cui fu costretta a letto per una settimana circa) nell'agosto dello stesso anno; un'altra nel settembre. Nei periodi intercorrenti tra l'una e l'altra *poussèe*, si sentiva meglio, ma aveva sempre un po' di dolore gravativo alla testa ed al dorso.

Il 25 ottobre 1921 si ripeterono gli stessi fatti, avendo però una durata assai più lunga (2 mesi). Nel primo mese la rachialgia e la cefalea, che furono continue ma con esacerbazioni accessionali accompagnate da vomito, decorsero senza febbre; nel 2° mese insorse febbre piuttosto elevata (fino a 39°), con decorso irregolare, non continua, avendosi anche dei periodi di apiressia per 2-3 giorni. La febbre insorgeva con qualche brivido, decresceva lentamente nello spazio di vari giorni, senza sudori. L'ammalata si alzò dal letto (quando ancora la febbre non era completamente scomparsa) il 18 dicembre 1921. Si rimise abbastanza bene; però il 2 febbraio 1922, mentre accudiva alle sue faccende domestiche, ebbe improvvisamente emiparesi sinistra con emiparestesie (formicolii) e disturbi della parola, per cui per qualche minuto non potè parlare, avendo l'impressione che la lingua le si fosse fatta più grossa e pesante. Tutto ciò fu transitorio, avendo una durata di una diecina di minuti. Un secondo attacco, anch'esso transitorio (di pochi minuti) si ripetè cogli stessi caratteri (sovrattutto emiparestesia) poco tempo dopo, nella stessa giornata.

Successivamente, sempre nel febbraio, dovè rimettersi a letto per circa dieci giorni, per i soliti disturbi: cefalea, rachialgie e vomito. Non febbre. Passò discretamente bene, stando alzata, i mesi di marzo e aprile.

Nel maggio 1922 fu di nuovo a letto per tre giorni, per una riacutizzazione delle sue sofferenze; dopo che si furono attenuate, la vidi in studio per la prima volta, e potei rilevare i fatti seguenti:

Condizioni generali discrete, sebbene l'ammalata affermi di essere andata negli ultimi tempi lentamente e continuamente deperendo; cefalea continua, con esacerbazioni accessionali, durante le quali il vomito si associa alla cefalea; non disturbi visivi. L'ammalata afferma che l'esacerbazione della cefalea è costante nel periodo mestruale, ma si ha anche indipendentemente da questo.

Non esiste iperestesia generale; esistono dolori piuttosto vivi alla colonna vertebrale, che si esacerbano alla pressione in corrispondenza dell'apofisi spinosa della IV vertebra dorsale. In questo punto si osserva una leggera deviazione ad angolo. Esiste lieve aumento delle ghiandole peribronchiali (ipofonesi dietro lo sterno, a livello del 2° spazio intercostale); gli apici sono normali. Lieve ptosi dei visceri addominali. Riflessi cutanei e tendinei normali.

Consigliai il ricovero in ospedale, che però, per ragioni estranee, non fu per il momento possibile. Intanto, alla fine di giugno 1922, si ripeterono transitoriamente, per pochi minuti, emiparestesia ed emiparesi sinistra, con impossibilità di parlare.

Dal giugno al novembre relativo benessere; quindi di nuovo, per breve periodo, accentuazione della rachialgia e cefalea. Non si accentuò il deperimento, e le condizioni furono soddisfacenti nel decembre 1922. Il 13 gennaio 1923, mentre era in letto, tornò, per una durata di 15 minuti, la consueta emiparestesia ed emiparesi sinistra. La mattina successiva l'ammalata si alzò come di abitudine, ma dopo 2-3 giorni le sue condizioni si aggravarono di nuovo. Aumentò d'intensità la cefalea, associandosi a vomito, alimentare ed a digiuno; aumentò la rachialgia. L'ammalata non poteva stare in piedi, perchè la posizione eretta le provocava il vomito; frequenti erano i deliqui, della durata di pochi minuti. Non febbre. Questo stato di cose si prolungò fino al 1° marzo 1923, in cui dopo un deliquio si ebbe afasia, meno fugace delle volte precedenti, essendosi essa prolungata per circa un giorno. L'ammalata aveva la coscienza lucida, riconosceva le persone che le stavano attorno, ma non poteva pronunziare che una frase « Per carità no. Scolastica » (era questo il nome di una parente che l'assisteva). Questa frase era adoperata indifferentemente sia che si rivolgesse al marito, che pur riconosceva, sia ad altri della famiglia. Quando anche, avendo molta sete, la sua intenzione era di richiedere dell'acqua, la frase non cambiava. Nella notte successiva potè riposare; svegliatasi, la parola era tornata normale. Rimase però a letto per la persistenza dei disturbi generali, a cui si associava una leggera febbre serale. Mantenendosi questi fatti, venne accolta in Clinica la mattina del 4 marzo 1923.

All'ingresso in Clinica, la sintomatologia meningea era delle più nette: esisteva cefalea con vomito, forte rigidità della nuca, iperestesia generale e spiccato dermografismo. Presente il Kernig. Temperatura 39°, con polso relativamente raro (84 pulsazioni per minuto) e variabile nella sua frequenza da uno all'altro momento d'esame, senza cause adeguate. Non disturbi di respiro. Psiche torpida, ma lucida. Dolentissimi alla pressione i punti di uscita del V. e l'apofisi mastoide, particolarmente a destra: assai spiccata la fotofobia. Le pupille, normali di ampiezza, eguali, a contorno regolare, reagivano torpidamente alla luce. L'esame del fondo dell'occhio, eseguito dal prof. Gallerani, dava leggera stasi papillare a destra, ischemia arteriosa della retina e distrofia della retina e della coroide; non tubercoli coroidei; a sinistra, stafiloma posteriore attorno alla papilla del nervo ottico. Niente a carico della motilità nel campo dei singoli nervi cranici. La parola si articolava bene, normale era la deglutizione. L'esame otoscopico, eseguito dal dott. Ciccarelli, non rivelava fatti degni di nota. Non fu possibile, date le condizioni gravi dell'ammalata, di saggiare la funzionalità labirintica. Esisteva forte contrattura della nuca, ma non opistotono.

L'esame del torace rivelava modica ipofonesi dietro lo sterno, a livello del 2° spazio intercostale: la zona ipofonetica aveva la grandezza di uno scudo circa. Niente a carico del cuore e dei polmoni, sistematicamente esaminati.

L'ammalata si lamentava di dolori vivi a cintura, in corrispondenza del torace, in una zona compresa tra la quarta e la settima vertebra dorsale. Non esistevano disturbi notevoli della sensibilità obiettiva nella zona dolente. Posteriormente, la pressione esercitata sulle apofisi spinose dalla IV alla VII dorsale riusciva dolorosissima. La colonna vertebrale mostrava nel punto doloroso una deviazione leggermente aumentata, in confronto coll'esame precedente (vi-

sita del maggio). Una radiografia eseguita (vedi figura), mostrava un focolaio di carie circoscritto in corrispondenza del corpo della IV vertebra dorsale.

All'addome niente degno di nota, salvo l'iperestesia già descritta. Non forma a barca. Esisteva un lieve aumento di volume del fegato, e modica ptosi viscerale. Riflessi cutanei addominali vivaci. Niente di nötevole agli arti superiori ed inferiori, salvo l'iperestesia ed il sintoma del Kernig. Riflessi tendinei normali. Babinski assente. Non disturbi della sensibilità obiettiva.

Venne eseguita la puntura lombare, con cui si estrassero circa 30 cc. di liquido limpido, leggermente ocraceo, che fuoriusciva con pressione nettamente aumentata (a getto). In esso si ebbe, in un periodo di tempo assai breve, la formazione del caratteristico reticolo a tela di ragno. Esaminato batterioscopicamente questo reticolo, la ricerca dei bacilli di Koch fu negativa. L'esame chimico del liquor mostrò considerevole aumento dell'albumina (gr. 1.5 ‰ misurata col metodo diafanometrico): notevole aumento delle globuline (forte reazione di Nonne Apelt (prima fase), fortemente positive le reazioni di Pandy e di Boveri). L'aumento delle globuline era inferiore a quello dell'albumina; non esisteva cioè inversione del rapporto tra le une e l'altra. Il potere riducente era scomparso. L'esame citologico mostrò una fortissima pleiocitosi con

44 % linfociti, 2 % elementi mononucleati, 54 % polinucleari. La reazione del Wassermann eseguita nel liquor e nel sangue fu negativa.

Niente rivelarono gli altri esami (urine, feci, ecc.) salvo la presenza di numerose uova di ascaridi nelle feci.

Dopo l'ingresso dell'ammalata in Clinica la temperatura si mantenne remittente, oscillando in media da 37° a 38°, dal 4 all'11 marzo; andò poi lentamente degradando fino all'apiressia, avvenuta il 20 marzo. Le condizioni generali, attraverso oscillazioni non notevoli (da ricordare solo un delirio transitorio a cui seguì emiparestesia sinistra fugace il 9 marzo) andarono lentamente migliorando. Diminuì dapprima il vomito, quindi la cefalea e la contrattura alla nuca. Di pari passo scomparve l'iperestesia generale, il polso si fece più regolare, persistendo solo, sebbene con intensità minore, i dolori a cintura al torace. La cutireazione (V. Pirquet), eseguita il 18 marzo, dette resultato positivo.

Il 27 marzo l'ammalata potè alzarsi per andare nella Clinica Chirurgica ove le venne fatto un corsetto amidato.

Lasciò la Clinica in buone condizioni il 19 aprile 1923.

Tornata a casa, non si ripetereno sofferenze notevoli: solo di quando in quando cefalea accessionale, non accompagnata da vomito. Fu rivista da me il 30 giugno 1923; era aumentata 8 kg. di peso. Non aveva più rachialgia, e neanche la pressione provocava dolore; persisteva una leggera deviazione circoscritta a livello della IV vertebra dorsale.

Ripetuta la puntura lombare, vennero estratti circa 20 cmc. di liquor, che fuoriusciva ancora con pressione leggermente aumentata. Esso presentava iperalbuminosi (0.90 ‰), reazione netta di Nonne-Apelt (prima fase), Pandy e Boveri positivi, potere riducente leggermente diminuito. Non si ebbe formazione di reticolo a tela di ragno, l'esame batterioscopico del sedimento fu negativo per i bacilli di Koch, l'esame istologico mostrò una quantità di leucociti (linfociti) di poco superiore alla norma, osservandosi per ogni campo microscopico 2-3 elementi (immers. 1/12 Koristka).

Ho riveduto ancora l'ammalata il 1° marzo 1924. È in buone condizioni di nutrizione e sta discretamente bene: in 8 mesi ha avuto 2 sole volte cefalea transitoria con vomito. Persiste anche oggi un modico aumento delle ghiandole peribronchiali; non disturbi soggettivi a carico del rachide. Viene ripetuta una radiografia, la quale mostra la guarigione del focolaio vertebrale, attraverso la saldatura della IV vertebra dorsale colla V. Il tessuto osseo è compatto.

Una nuova puntura lombare dà esito a liquido chiaro che fuoriesce con pressione di poco aumentata: in questo è ancora riscontrabile aumento di albumina (0.80 ‰ sempre misurata col metodo diafanometrico); reazione di Nonne-Apelt negativa; Pandy e Boveri positivi (non molto intensi); normale il potere riducente. Non si forma reticolo. All'esame istologico lievissima pleiocitosi (1-2 elementi per campo = 1/12 Koristka), con elementi esclusivamente linfocitari. La ricerca batterioscopica del bacillo di Koch è negativa. Fatte inoculazioni a cavie (per via endoperitoneale), esse sono tuttora viventi.

***

Questa è la storia, per cui basteranno poche parole di commento. Sulla diagnosi di meningite non mi sembra sia il caso di fermarsi: per essa i sintomi clinici sono bene evidenti, e confermati dall'esame chimico e citologico del liquido cefalo-rachidiano. Le manifestazioni meningee nella mia ammalata si sono svolte in due periodi ben distinti: nell'infanzia e negli ultimi tre anni. Nel primo periodo, infantile, credo che si debba tener conto solo delle manifestazioni meningee avute a 10 anni, perchè troppo imprecise sono le notizie anamnestiche che si riferiscono alla malattia sofferta dalla bambina all'età di 20 mesi. Però a 10 anni ci fu una meningite grave, successivamente guarita, la cui interpretazione non può essere dubbia. Essa non può certamente esser messa in rapporto coll'elmintiasi, di cui la bambina allora soffriva, sebbene si trovino nella letteratura descritte convulsioni e sintomi meningei, prodotti da ascaridi (Troitzky) (1) o da altri vermi (2); e ciò per la gravità della sintomatologia (cefalea, delirio ed amaurosi acutamente insorta), per la sua durata (disturbi visivi persistenti per due anni), e per i residui ancora esistenti, rile-

---

(1) TROITZKY. Cit. de SAGONA. *Contributo allo studio delle sindromi gravi da nematodi.* Riv. sanitaria sicil., 1924, n. 4.

(2) GUILLAIN et GARDIN. *Contribution a l'étude des méningites de l'helmintiase.* Bull. de l'Acad. de Méd., 1922, n. 11, pag. 308.

vabili all'esame del fondo dell'occhio (distrofia della retina e della coroide a destra). A questo periodo hanno seguìto 15 anni di buona salute, e quindi un secondo periodo, della durata di 3 anni, in cui le manifestazioni meningee si sono svolte a *poussées* con intensità maggiore o minore, separate da soste più o meno lunghe. Nel marzo 1921 si è avuto il primo attacco (cefalea e rachialgia) seguìto da 5 mesi di sosta relativa; si sono avute poi riprese nell'agosto, settembre ed ottobre (in cui si ebbe la forma più grave) fino al dicembre.

Nel 1922 gli attacchi furono scarsi e fugaci; uno nel febbraio, ed uno nel maggio; quindi sosta fino al novembre (circa 6 mesi). Nel novembre 1922, ripresa fugace, quindi dal gennaio all'aprile 1923 una nuova *poussées* grave. Da allora ad oggi lenta e continua remissione (salvo qualche cefalea transitoria) con miglioramento delle condizioni generali, e con miglioramento nelle condizioni del liquor.

Le *poussées* meningee si sono manifestate per lo più con sintomi d'ipertensione endocranica; sono mancati sintomi a focolaio, se si eccettuano i dolori circoscritti localizzati al rachide, in rapporto con un processo di carie vertebrale, ben riconoscibile radiograficamente. Le emiparesi ed emiparestesie a sinistra richiamano l'attenzione alla convessità degli emisferi; ma ad esse, come pure all'afasia transitoria più volte manifestatasi, non credo che si possa dare, per la loro fugacità, il valore di veri e propri sintomi di localizzazione.

Il carattere più specioso (perchè meno frequente ad osservarsi) consiste nella *mancanza di progressività* dei disturbi, col succedersi delle varie *poussées* meningee.

Quanto alla natura della meningite, non vennero dimostrati batterioscopicamente nel liquor bacilli di Koch; le inoculazioni a cavie, fatte solo col liquido estratto nell'ultima puntura lombare, sono fino ad ora negative; tuttavia non mi sembra da mettersi in dubbio la natura tubercolare, la quale trova, direi quasi il suo suggello, nel processo di carie del corpo di una vertebra.

Non saprei veder possibile, in affezioni diverse dalla tubercolosi, la consociazione di una carie vertebrale con una forma meningea febbrile, accompagnantesi a forte contrattura della nuca, ed a modificazioni del liquor, le quali possono così riassumersi (nel periodo acuto): leggera xantocromia, iperalbuminosi notevole, con aumento di globuline, senza inversione dei rapporti (le globuline in quantità minore dell'albumina); formazione di reticolo a tela di ragno, scomparsa del potere riducente del liquor, spiccatissima pleiocitosi con formula mista polinucleare e linfocitica.

Il modo stesso di guarire della carie vertebrale attraverso la saldatura di due vertebre contigue, depone anch'esso per una forma specifica. Trovo superfluo di fermarmi sulla diagnosi differenziale con una meningite sifilitica; tuttavia, poichè sono descritte anche delle meningiti sifilitiche febbrili (1), e sono descritte delle spondiliti luetiche (2), aggiungerò che la reazione del Wassermann nel liquor e nel sangue fu negativa.

---

(1) V. BOCK. *Ein Fall von fieberhafter luetischer Meningitis.* Medizinische Klinik, 1922, n. 11, pag. 340.

(2) JESSNER. *Spondylitis luetica.* Klin. Wochenschrift, 1923, n. 14, pag. 638.

***

Io ho indicato il caso da me descritto col nome di *meningite tubercolare a ripetizione*, tenendo conto del suo decorso clinico, che presenta molte analogie colle cosiddette pleuriti tubercolari a ripetizione, descritte da Piery (1). La pleurite a ripetizione è forma benigna, colpisce individui con lesioni polmonari scarse o non rilevabili, si svolge in seguito a cause occasionali (raffreddamento, *surménage*), e si manifesta con tosse secca e leggero dolore puntorio, a cui si associa un movimento subfebbrile della temperatura (37°.4-38°). Tutto ciò si svolge in modo fugace, in 1-2 settimane, con sintomi obiettivi scarsi (pochi sfregamenti, che si ascoltano essenzialmente lungo le scissure), i quali scompaiono poco a poco lasciando però per qualche settimana dimagramento e diminuzione di forze. Estinta la *poussée* di pleurite, persiste di regola oscurità respiratoria; talora, il più spesso, una respirazione *saccadèe*. Però di fronte alla benignità della forma morbosa, esiste spiccatissima la tendenza alle recidive, donde il suo nome.

***

La relativa benignità e la tendenza alle recidive non hanno bisogno di essere illustrate nel caso da me descritto; ad ogni modo, in esso non può parlarsi nè di una comune meningite recidivante, nè di una meningite tubercolare guarita. Le meningiti tubercolari recidivanti non sono eccezionali nell'adulto, come ne fanno fede le osservazioni di Riebold (2), di Perronne (3), di Lutel (4) e di molti altri; secondo alcuni AA. (Combe (5)), il procedere per *poussées* più o meno ravvicinate, che possono alternarsi con miglioramenti passeggeri, sarebbe *patognomonico* della meningite a placche. Forse questa affermazione è eccessiva (6); comunque sia, o che la recidiva intervenga dopo qualche setti-

(1) Piery. *La pleurite tuberculuse à répétition.* La Presse Médicale, 1916, n. 71. — V. anche Doin. *La tuberculose pulmonaire.* Paris, 1910, pag. 502-506.

(2) Riebold. *Zur Frage der Heilbarkeit und der Therapie der tub. Menig.* Münchener mediz. Wochenschr., 1916, pag. 1709.

(3) Perronne. *Quelches observations cliniques de méningites cérébrospinales et tuberculeuses, etc.* Thèse de Paris, 1913.

(4) Lutel. *Contribution à l'étude des formes anormales de la méningite tuberculeuse chez l'adulte.* Thèse de Paris. 1913.

(5) Combe. *Contribution à l'étude de la méningite en plaques chez l'adulte et chez l'enfant.* Revue médicale de la Suisse Romande, 1898, n. 4.

(6) I casi di Lutel e di Perronne appartengono in gran parte alla meningite a placche: ma non sempre è così. Un esempio posso portarlo dalla mia pratica recente. Una signora di Pioraco, di 23 anni, la quale era stata sempre sana (salvo una pleurite avuta all'età di 12 anni), fu presa, in occasione di un suo viaggio a Torino, da cefalea intensa con vomito e stitichezza ostinati, insorti senza causa apprezzabile e senza febbre. Questi disturbi durarono una settimana, per essere poi sostituiti dal più completo benessere, tanto che l'ammalata mi affermava di non essere mai stata così bene, durante la sua vita, come nei 20 giorni che avevano seguito all'inizio della sua malattia. Passati questi 20 giorni, di nuovo si ripetè il vomito con cefalea violenta, ed andò in brevissimo tempo delineandosi il quadro completo di una meningite tubercolare, confermata all'esame del liquido cefalo-rachidiano, la quale condusse a morte l'ammalata in 10 giorni.

mana, o qualche mese, un anno o più (v. i casi raccolti da Cramer e Bickel (1) nella loro statistica sulle meningiti tubercolari guarite), quando essa si presenta è di solito mortale. L'unica eccezione esistente nella letteratura si ha in un caso di Tilli (2) (il 2°), in cui alla recidiva, avvenuta dopo 2 mesi, seguì la guarigione, che però lasciò gravi residui. Anche nella forma di meningite a placche, in cui, secondo Oppenheim (3), si trova il maggior numero di meningiti tubercolari guarite, non è questo il decorso che siamo abituati a conoscere.

A prescindere dal fatto che nelle meningiti a placche mancano di solito (almeno inizialmente) i sintomi esprimenti un'affezione meningea diffusa, mentre prevalgono i fatti motori (convulsioni jaksoniane, paresi o paralisi più o meno parziali, contratture, ecc.), i quali possono diversamente manifestarsi a seconda della sede del focolaio, essa o termina colla guarigione, oppure (e questo accade più spesso) ad ogni nuova *poussée* segue un aggravamento nelle condizioni del malato, anche quando il decorso si presenta eccezionalmente lento (4).

Nella mia ammalata è mancato il carattere della progressività. Se l'ultima *poussée* meningea è stata indubbiamente grave, non meno grave è stata la *poussée* meningea avuta all'età di 10 anni, o (non volendo risalire così in avanti) quella avuta nell'ottobre 1921.

Nè si può parlare di meningite guarita, perchè accanto alla guarigione clinica non si è avuta la guarigione anatomica.

Noi sappiamo che la prima precede di regola la seconda; e posso ricordare come esempio il caso di Cramer e Bickel (loc. cit.), in cui esisteva ancora nel

---

In una osservazione di RIEBOLD (loc. cit.) si trattava di un giovanetto di 14 anni con tubercolosi ossea e polmonare, ammalatosi improvvisamente con sintomi meningei (forte cefalea, vertigine e sopore), a cui si accompagnava ptosi palpebrale bilaterale, prevalente a sinistra. Dopo 3 giorni tutti i sintomi erano scomparsi; ma 4 settimane dopo, si riprodusse il quadro completo della meningite con esito mortale. Questa osservazione è sovrattutto interessante per la sosta di 4 settimane, avutasi quando già erano comparsi disturbi motori a carico dei nervi cranici; ciò che è assai raro (un altro caso ne ha TILLI con remissione di 10 mesi), perchè i sintomi paralitici dei muscoli oculari appartengono in genere ai periodi tardivi della malattia. Se anche la fugacità di tali disturbi (3 giorni) li rende verosimilmente spiegabili con un'aumentata pressione endocranica acutamente insorta, essi depongono nettamente contro una meningite a placche, che, almeno all'inizio, si traduce con sintomi a focolaio, prevalentemente localizzati alla convessità degli emisferi.

(1) CRAMER et BICKEL. *La méningite tuberculeuse est elle curable?* Annales de Médec., 1922, n. 3.

(2) TILLI. *Meningite tubercolare. Tentativi di cura, ecc.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1916, pag. 1357.

(3) OPPENHEIM. Cit. da FINKELBURG.

(4) Ricordo un caso già da me pubblicato («L'emiplegia palato-laringea e suo valore clinico» in *Riv. di patologia nervosa e mentale,* 1920, n. 1), che ebbi l'opportunità di studiare sotto la guida del compianto prof. GROCCO. Si trattava di una donna di 34 anni, con pachimeningite circoscritta della base del cranio a decorso lentissimo, avente il suo punto di partenza da una lesione tubercolare della rocca petrosa, per otite media specifica. La malattia datava da 7 anni e si era svolta per *poussèes* successive, intramezzate da periodi di relativo benessere. Il primo attacco aveva portato ad emiplegia palato-laringea, la quale aveva persistito, come unica sintomatologia, per la durata di un anno; il secondo, preceduto da viva cefalea, aveva determinato la paralisi graduale del VI dallo stesso lato (a sinistra); quindi erano stati presi in *poussèes* successive il IX, il X ed il VII, sempre dallo stesso lato. Dopo sette anni l'ammalata era ancora in vita, ed in discrete condizioni generali.

liquor (estratto un mese dopo la scomparsa dei sintomi clinici) iperalbuminosi (0.80 ‰) e leggera pleiocitosi. Però, ripetuto l'esame sei settimane più tardi, tutto era tornato alla norma.

Nella mia ammalata l'iperalbuminosi, con reazioni di Pandy e di Boveri positive e con leggera pleiocitosi, persistevano un anno dopo la guarigione clinica, del resto neppure essa completa, avendosi di tempo in tempo, sia pure raramente, degli accessi di cefalea a tipo emicranico, con vomito transitorio.

***

Non è mia intenzione di dare al caso da me descritto il significato ed il valore di una nuova varietà clinica, da aggiungersi alle già troppo numerose che si trovano nella letteratura. Nelle meningiti tubercolari (e sovrattutto nelle forme anomale) si possono trovare così molteplici alterazioni anatomiche, da renderci pienamente conto della grandissima diversità di sintomi e di decorso nei singoli ammalati. Accanto ai tubercoli nei loro vari stadi, od indipendentemente da essi, possono aversi manifestazioni infiammatorie non specifiche (pur essendo determinate dal bacillo di Koch), le quali talora portano alla formazione di un essudato purulento, analogo a quello che si ha nelle meningiti cerebro-spinali (Liebermeister (1)); talora alla produzione di un essudato ricco in linfociti e mononucleati, che sovrattutto si dispone all'intorno dei vasi che decorrono nei solchi della corteccia (meningite non follicolare di Laudouzy e Gougerot (2)); altre volte infine portano alla produzione di placche fibrose di leptomeningite cronica, la quale o può rappresentare l'esito di una affezione meningea tubercolare in stretto senso, o può essere esponente di un processo, che fino dall'inizio si svolge coi caratteri di una flogosi cronica, senza formazione di tubercoli (Liebermeister, loc. cit.). In tutti questi casi, la genesi tubercolare della lesione o è rivelata dalla presenza del bacillo di Koch nel liquido cefalo-rachidiano, o dal resultato positivo delle inoculazioni in cavie.

I bacilli di Koch sono di regola assai abbondanti nelle forme purulente (Liebermeister), sono presenti nelle forme non follicolari (Calmette (3)), in cui tuttavia possono anche mancare nel liquido cefalo-rachidiano estratto in vita, mentre vi si trovano di solito abbondanti *post-mortem* (cfr. anche Mandelbaum (4)); non sono dimostrabili nè all'esame del liquor, nè all'esame istologico nelle forme infiammatorie croniche, in cui solamente la inoculazione in cavie dei prodotti patologici permette di affermare la genesi tubercolare della flogosi (Liebermeister).

Oltre a ciò occorre tener conto della frequenza delle forme di transizione

(1) LIEBERMEISTER. Die Tuberkulose, 1921.

(2) LAUDOUZY e GOUGEROT. V. COURMONT. *Sépticemie tuberculeuse à lesions inflammatoires non folliculaires,* in «Noveau Traité de Médec.» di ROGER, WIDAL et TEISSIER. Fascicolo IV, pag. 237.

(3) CALMETTE. *L'infection bacillaire et la tuberculose.* 2ª ediz. Paris, 1922.

(4) MANDELBAUM. *Ueber Meningitis tuberculosa.* Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung, 1920, Oktoberheft.

od associate, delle alterazioni vasali prodotte dal bacillo tubercolare (v. Finkelburg (1), dell'edema, delle emorragie, dei focolai di rammollimento (Biber (2) e dei focolai meningo-encefalitici (Ranke (3); infine dei processi distruttivi causati dalle tossine (Sittig) (4).

***

Per queste considerazioni le varietà di meningiti tubercolari, che si presentano anomale come sintomatologia e come decorso non possono circoscriversi in quadri più o meno schematici. Tuttavia è indubitabile che il cercare di rendersi conto delle modalità di alterazioni anatomiche prevalenti nei singoli casi, ha, da un punto di vista clinico, un'importanza di primo ordine, perchè per esse noi possiamo comprendere, caso per caso, il modo di evolversi della forma tubercolare.

Ranke (5) pone in rilievo (a proposito della tubercolosi in genere), che a base dei quadri clinici stanno essenzialmente due fattori: il modo di diffondersi dei processi tubercolari, ed il modo di reagire dall'organismo. A seconda che si hanno variamente combinate le forme di diffusione che sono 4 (per propagazione diretta e per metastasi linfatica, sanguigna ed intracanalicolare) o tra loro, o coi modi diversi di reagire dell'organismo (1ª, 2ª e 3ª forma di allergia) si hanno le varietà cliniche della tubercolosi.

Egli aggiunge che per superare le principali difficoltà nella valutazione di un processo tubercolare, non tanto occorre guardare se la malattia colpisce questo o quell'organo od apparato, ma circoscrivere la nostra attenzione al modo di reagire dell'organismo colpito.

Nella meningite sappiamo che la diffusione del processo tubercolare avviene per via ematogena; fanno solo eccezione quei rari casi, in cui si ha propagazione per via linfatica alle meningi di un processo tubercolare esistente nelle ossa del cranio o nelle vertebre. Perciò il nodo del problema consiste nel rendersi conto del modo di reagire dell'organismo; od in altre parole (come ho già accennato) delle modalità delle alterazioni anatomo-patologiche esistenti nei singoli casi, in quanto noi possiamo valutare, attraverso di esse, il diverso grado di virulenza del bacillo di Koch, ed il potere di resistere dell'organismo colpito.

---

(1) Finkelburg. *Tuberkulöse Cerebrospinalmeningitis.* V. Erkrankungen der Meningen in «Handbuch der Neurologie» di Lewandosky. Bd. II, 1911, pag. 1101 e segg.

(2) Biber. Citato da Sittig.

(3) Ranke. *Beitr. zur Lehre von der Meningitis tuberculosa.* Histologische und histopathol. Arbeiten ueber die Grosshirnrinde, etc., Bd. II, 1908, pag. 252.

(4) Sittig. *Ueber herdförmige Destruktionsprozesse im Grosshirn und Veränderungen in Kleinhirn bei tuberkulöser Meningitis.* Zeitschr. f. die ges. Neurologie und Psych. Originale, Bd. 23, 1914, pag. 511.

(5) Ranke. *Bemerkungen zur klin. Diagnose der Entwicklungsformen der menschlichen Tuberkulose.* Münch. mediz. Wochenshr., 1922, n. 3, pag. 69; Id. *Primäre, sekundäre un Tertiäre Tuberkulose des Menschen.* Münch. med. Woch., 1917; id. M. m. Woch. 1914; id. M. m. Woch., 1913. — V. anche Capogrossi. Concetto e diagnosi della tisi iniziale. Roma, 1923.

***

Nella mia ammalata esisteva una carie vertebrale. Data questa lesione, non è ozioso domandarsi se i sintomi meningei possono trovare la loro spiegazione per propagarsi di processo, attraverso le vie linfatiche, dalla vertebra ammalata alle meningi.

Credo che si possa escludere una meningite spinale, a placche, perchè nella storia dell'ammalata, salvo i dolori transitori, a cintura, corrispondenti nel torace a livello della 4ª radice dorsale, non si sono mai avuti sintomi di meningomielite o di mielite, quali si hanno nelle forme propagate da morbo di Pott (1). Seppure, data l'intensità dei dolori vivi ed insistenti al rachide, spropozionati alla circoscritta lesione vertebrale, non è improbabile che in un primo tempo si sia avuta qualche localizzazione più o meno estesa, a tipo miliarico, nelle meringi spinali (2). Ad ogni modo, con una diffusione unica o prevalente spinale, non può spiegarsi tutta la sintomatologia, che è stata sempre prevaientemente cerebrale, come ne fanno fede l'amaurosi, insorta quando l'ammalata aveva 10 anni di età, i disturbi transitori della parola ed il facile ripetersi di emiparesi e di emiparestesie, egualmente fugaci, sempre localizzate a sinistra, tanto di richiamare l'attenzione alla convessità degli emisferi.

Quanto alla possibilità che si tratti di una meningite generalizzata, avente il suo punto di partenza da una carie vertebrale (per diffusione ematogena), il quesito non è di primaria importanza. Noi sappiamo che questa possibilità esiste, sia pure in un numero non frequente di casi (nel 2% secondo una statistica della sig.na Topuse (3); ma nella valutazione del quadro clinico non ha gran valore lo stabilire se il punto di partenza risiede in una lesione circoscritta delle vertebre, od in una lesione avente altra sede. Certo è che la sintomatologia della carie ha rappresentato un fenomeno episodico, transitorio, non dominante certamente nel quadro clinico. Se a questo si aggiunge la *poussée* meningea avuta a 10 anni, quando non c'era nessun segno che richiamasse l'attenzione alla colonna vertebrale, sembra logico ammettere che sintomi meningei e vertebrali siano gli esponenti di una *poussée* granulica, la quale abbia dato al tempo stesso localizzazioni alla vertebra, alle meningi cerebrali, e verosimilmente, alle meningi spinali.

---

(1) V. anche i casi di HARBITZ. *Tuberculosis of the spinal cord with peculiar changes*. Journal of the Americ. med. Assoc., Bd. 78, 1922, n. 5, pag. 330.

(2) Un caso interessante è comunicato da JOHANNSEN (*Fall von tuberkulöser Meningitis mit atypischem Symptomenbild*. Acta med. Scandinav., 1921, Bd. 55, H. 5, pag. 518). Un uomo di 27 anni con tubercolosi polmonare grave ammalò con manifestazioni nervose generali (cefalea, dolori al dorso, al ventre ed ai muscoli degli arti, e vomito). Come sintoma più notevole, esisteva ritenzione di urina. Ben presto si stabilì sopore, quindi perdita di coscienza; si formò rapidamente un decubito sacrale, ed il malato morì. La necroscopia dette meningite tubercolare, quasi esclusivamente delle meningi spinali, e carie circoscritta della VII e IX vertebra dorsale.

(3) TOPUSE. *Meningitis tuberculosa adultorum, etc.* Inaugural Dissertation. Zurigo 1910.

***

Ammessa una forma generalizzata, è ovvio, che nel mio caso non può invocarsi una disseminazione miliare acuta; conviene piuttosto limitarci a considerare le forme subacute, di cui le principali sono rappresentate (come ho già ricordato) dalla meningite non follicolare di Landouzy e Gouegrot (1) (bacillemia a forma meningea di Debove), dalla granulia migratrice di Bard (2) e dalla tubecolosi miliare discreta di Neumann (3). Tra questi vari tipi è notoche si possono avere le forme più diverse di transizione od associate; tuttavia, poichè è caratteristica della meningite non follicolare (esponente di una setticemia tubercolare più o meno grave) l'assenza di prodotti specifici (tubercoli), essa dovrebbe escludersi nella mia ammalata, in quanto una *poussée* granulica ha portato alla formazione di prodotti specifici in una vertebra (carie). Ugualmente dovremmo escludere, per la mancanza di un netto carattere migratorio delle lesioni, la forma di Bard, essendo stata la sintomatologia nelle varie *poussées* sempre circoscritta in modo prevalente alle meningi. Occorrerebbe, seppure, invocare la tubercolosi miliare discreta di Bard e di Neumann, in cui manca il decorso tumultuario, ed in cui sono tutt'altro che infrequenti i segni di meningite. Nelle meningi non si ha il caratteristico essudato gelatinoso della base; ma si trovano spesso tubercoli miliarici oppure dei noduli isolati (Tendeloo) (4), originatisi per via ematogena e con più o meno mancanza d'infiammazione collaterale e di essudato. I sintomi clinici sono in genere più miti, ed è per essa riconosciuta la possibilità di una guarigione.

Comunque sia, tanto la forma migratrice di Bard, quanto la tubercolosi miliare discreta di Neumann rappresentano una setticemia bacillare ad evoluzione cronica benigna, che può spiegare il lungo decorso.

***

Kirch (5), in una serie di ricerche accurate sul liquido cefalo-rachidiano, ha trovato che nella tubercolosi miliare discreta non si osservano di regola nè bacilli di Koch nel liquor, nè formazione del caratteristico reticolo a tela di ragno. Ciò si è verificato anche nella mia ammalata, all'infuori che nella *poussée* acuta; del resto è bene porre in rilievo, incidentalmente, che alla for-

(1) Landouzy et Gougerot. Cit. in Trattato di Medicina di Brouardel e Gilbert. Malattie delle meningi, vol. XXXV, pag. 79 (traduzione italiana), 1914.

(2) Bard. *Formes cliniques de la tuberculose pulmonaire*. Genève, 1901.

(3) Neumann. *Die verschiedenen Formen der tuberkulösen Apicitis*. Medizinische Klin., 1920, nn. 45 e 46.

(4) Tendeloo in *Handbuch der Tuberkulose* di Brauer, Schröder Blumenfeld, 1914, Bd. 1.

(5) Kirch. *Liquordiagnostische Erfahrungen, zugleich ein Beitrag zur Klin. zerebrospinaler Erkrankungen*. Wiener Archiv f. innere Medizin, 1922, Bd. IV, H. 2 e 3, pag. 521.

mazione di questo reticolo non può darsi un valore assoluto. È noto che essa può mancare anche in forme di meningite classica, sovrattutto nei periodi iniziali. Indubbiamente è un sintoma importante quando esiste; ma non saprei dividere l'opinione di Lange (1), per quanto molto autorevole, che il reticolo a tela di ragno si produca *esclusivamente* nella meningite tubercolare. Pette (2) l'ha visto formarsi, sia pure in casi eccezionali, anche nelle forme sifilitiche; ed io posso confermare il fatto per un'osservazione personale; Röminger e Spieler (3) l'hanno visto nella poliomielite anteriore acuta; v. Economo (4) e Lorenz (5) (sia pure eccezionalmente) nella encefalite letargica.

***

Nella letteratura si trovano descritte anche meningiti tubercolari croniche, le quali alla necroscopia si rivelano come meningiti diffuse: di queste Strasmann (6) riferisce un caso, durato 3 anni, con decorso progressivo senza remissioni, e con sintomatologia che simulava un tumore nettamente localizzato all'ipofisi. Nella mia ammalata mi sembra deporre più per lesioni circoscritte (siano pur miliariche) anzichè diffuse, la facilità delle *poussées* di acutizzazione, che non portano poi ad un aggravamento definitivo della sintomatologia clinica. L'esistenza di *poussées* acute in una meningite diffusa rende meno facilmente comprensibile il ritorno allo stato primitivo, anzi con miglioramento.

***

Per renderci conto della reazione dell'organismo nella mia ammalata, riesce particolarmente interessante l'esame del modo di evolversi del focolaio tubercolare nel corpo della IV vertebra.

Nel periodo di acutizzazione, da me presenziato, esistevano dolori vivi a cintura, in corrispondenza del torace, a livello della vertebra colpita. Questi dolori evidentemente non potevano considerarsi se non come il prodotto di una reazione infiammatoria svoltasi all'intorno del focolaio di carie vertebrale. Con essi si aveva febbre. Febbre ed infiammazione perifocale acuta corrispondono alla seconda forma di allergia di Ranke, la quale, secondo quest'A., sta ad indicare un processo attivo di tubercolosi con tendenza a generalizzarsi, anche se si tratta di una tubercolosi cronica.

La reazione perifocale è esponente di una lotta energica da parte dell'or-

---

(1) LANGE. *Lumbalpunktion und Liquordiagnostik*, in Spez. Pathol. und Therapie inner. Krankheiten di KRAUS und BRUGSCH. Bd. II, parte III, pag. 617, 1923.

(2) PETTE. Cit. da KIRCH. Dtsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde, 1921, Bd. 68-69.

(3) RÖMINGER e SPIELER. Cit. da KIRCH.

(4) Vedi ECONOMO. Cit. da LORENZ.

(5) LORENZ. *Seltene Liquorbefunde bei Encephalitis epidemica*. M. med. Wochenschr. 1923, n. 31, pag. 1018.

(6) STRASMANN. Vedi REBIZZI. *Pseudotumore cerebrale*. Tip. Bignotti e F. Castiglione delle Stiviere, 1916, pag. 108.

ganismo, dopo la quale, se l'organismo riesce a dominare la disseminazione ematogena (cosicchè non può aversi una tubercolosi miliarica generalizzata) i focolai morbosi rapidamente regrediscono, venendo mano a mano isolati e circoscritti da tessuto reattivo fibroso (Dumarest, loc. cit.).

La guarigione abbastanza rapida del focolaio vertebrale (controllata radiograficamente) depone in favore di quest'ipotesi.

Un analogo processo mi sembra che possa spiegare il particolare decorso delle lesioni meningee: nelle meningi come nella colonna vertebrale, in altre parole, dovrebbe invocarsi una tubercolosi fibrosa.

Ed allora noi potremmo rappresentarci il modo di svolgersi del processo tubercolare nella mia ammalata ammettendo uno stato di setticemia bacillare cronica che procede per *poussées* successive, di cui ciascuna è caratterizzata da una granulia discreta ematogena. Attorno ai tubercoli più o meno miliarici, disseminati nelle meningi od altrove, ciascuna volta si produce una reazione fibrosa, che li isola, anche se non riesce a spengerli completamente. Solo con questa ipotesi mi sembra che ci possiamo rendere conto del perchè a ciascuna delle acutizzazioni del processo tubercolare svoltesi nel mio caso non segue un peggioramento *progressivo* della sintomatologia clinica.

***

Un'altra forma che merita di essere considerata è la meningite tubercolare tossica, avente il suo punto di partenza dalla carie vertebrale o da altri focolai. Che le influenze tossiche abbiano una parte notevole, se non preponderante, nella genesi dei sintomi della meningite tubercolare è oggi generalmente ammesso (v. Calmette (1)); Armand Délille (2) ed altri AA. ne hanno portata la prova sperimentale.

In epoche diverse sono stati anche descritti dei casi, d'individui tubercolosi in periodo più o meno avanzato, i quali dopo aver presentato in vita sintomi meningei ben manifesti, non mostravano alla necroscopia lesioni capaci di spiegarli (3). Queste forme si considerano oggi nel gruppo della meningite tossica sierosa acuta di Quincke (4), di cui non è il caso di parlare a proposito della mia ammalata.

Accanto alla meningite sierosa sono stati descritti recentemente altri quadri clinici, caratterizzati dalla mitezza dei sintomi e del decorso (meningite tubercolo-tossica di Herschmann (5), meningite tubercolare discreta di Frisch

---

(1) CALMETTE. *L'infection bacillaire et la tuberculose.* Paris, Masson ed., 1922, pag. 191.

(2) ARMAND DÉLILLE. *Rôle des poisons du bac. de Kok dans la méningite tuberculeuse, etc.* Thèse de Paris, 1903.

(3) I primi casi di queste forme furono osservati da BILLROTH (Wiener med. Koch, 1869, n. 1 e 2) in individui morti con sintomi meningei dopo la resezione di articolazioni affette da tubercolosi. In seguito gli esempi si sono moltiplicati: BROKMANN (Jahresb f. Kinderh., Bd. 81, 1915, pag. 97) ed altri (BOUCHUT) l'indicano come pseudomeningiti.

(4) QUINCKE. *Zur Pathologie der Meningen.* Dtsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 36-40, 1909-1910.

(5) HERSCHMANN. *Ueber tuberkulotoxische Meningitis.* Archiv f. Psychiatrie, 1921, Bd. 62, H. 3, pag. 879.

e Schüller (6)), i quali vengono riferiti da Herschmann ad una infiammazione cronica delle meningi, a genesi tossica, di tipo fibroso nel senso di Liebermeister.

Queste forme meritano di esser prese brevemente in esame, perchè rappresenterebbero, da un punto di vista anatomico, l'equivalente, nelle meningi, di quello che è nella pleura la pleurite a ripetizione. Infatti si ammette, nel maggior numero dei casi di pleurite di Piery, che non si tratta di una vera e propria localizzazione tubercolare pleurica con formazione di tubercoli, ma di una tubercolosi infiammatoria (nel senso di Poncet e di Liebermeister), provocata dalle tossine, riassorbite dal focolaio primitivo attraverso i linfatici.

Nella meningite occorrerebbe ammettere un riassorbimento di sostanze tossiche per via ematogena, a distanza: ma poichè in patologia non mancano esempi consimili (confronta il reumatismo tubercolare tossinico di Poncet) (2), in via generica non possiamo escludere una tale possibilità di flogosi meningea. Soltanto, per potere ammettere in un determinato caso l'influenza tossica tubercolare come unica genesi del processo morboso, occorrono delle prove, che nell'incertezza delle nostre nozioni finora non possediamo. Manca il controllo anatomico, perchè si tratta di casi guariti; nè clinicamente si hanno sintomi che permettano di differenziare queste forme da altre a genesi diversa, per esempio dalle manifestazioni meningee che si hanno nella tubercolosi miliare discreta. Infatti i sintomi che Herschmann dà come caratteristici della meningite tuberculo-tossica consistono in fatti di aumentata tensione endocranica (particolarmente cefalea) in individui con tubercolosi polmonare benigna, ed in cui si rileva modica linfocitosi del liquor con una curva deviata verso destra (a tipo meningitico) nella reazione dell'oro colloidale.

Aggiungerò ancora che Liebermeister nella leptomeningite cronica fibrosa da lui considerata come la forma più benigna d'infiammazione delle meningi (il malato non aveva avuto nessun disturbo in vita), potè riprodurre la tubercolosi, iniettando in cavie il prodotto patologico.

Comunque sia, nella mia ammalata l'intensità e la durata dei fatti meningei in assenza di chiare manifestazioni tubercolari in altri organi od apparati, permettono di escludere senz'altro una forma tossica. Al contrario può affermarsi la *poussée* granulica per le considerazioni già esposte in precedenza, e sovrattutto per il focolaio di carie vertebrale, che non esisteva al primo attacco di meningite, avuto all'età di 10 anni.

***

Prima di finire, ritengo necessarie poche parole per mettere in rilievo le analogie e le differenze tra la forma tubercolare a ripetizione delle pleure e delle meningi. Ho già ricordato qual'è il meccanismo patogenetico ammesso per la prima nel maggior numero dei casi; però la genesi non è unica, potendo ta-

(1) FRISCH und SCHÜLLER, cit. da HERSHMANN. *Zur Frage der tuberkulotoxischen Meningitis*. Wiener klin. Wochenschr., 1922, n. 21, pag. 478.

(2) PONCET. Cit. da DUMAREST.

lora la tifo-bacillosi di Landouzy e la granulia discreta iniziarsi con una forma atipica pleuro-polmonare (Piery). Quando questo si verifichi, la genesi è identica a quella da me ammessa per la meningite a ripetizione, perchè eguale è il modo di diffondersi del processo tubercolare (via ematogena) e la reazione dei tessuti.

Comunque sia, si tratta nelle due forme di tubercolosi fibrosa; l'una e l'altra sono esponenti di un processo cronico tubercolare (la pleurite a ripetizione è indicata da alcuni AA. (Brecke (1)) come pleurite cronica tubercolare recidivante). Tenendo conto di queste analogie e senza entrare in questioni di dettaglio, per cui occorrerebbero nozioni più precise e sicure di quelle che abbiamo, possiamo limitarci a dire che la sede della lesione nella pleura, il fatto che in essa non di rado prevale una sclerosi tossinica sotto la dipendenza di un focolaio primitivo benigno, con metastasi alle ghiandole peribronchiali (complesso primitivo di Ranke) ci rende conto della frequenza e della relativa facilità di guarigione della pleurite di Piery; mentre la sede meningea, che è più grave di per sè, per la vicinanza d'importanti centri nervosi, e che è più grave in quanto implica una tubercolosi generalizzata, sia pure col tipo della tubercolosi miliare discreta, ci rende comprensibile come queste forme a ripetizione siano eccezionali nelle meningi, allo stesso modo che sono rari i casi di meningite tubercolare guarita (51 casi in tutta la letteratura, secondo l'ultima statistica di Pettenati (2)).

Tuttavia, nonostante la rarità, credo utile per il medico conoscerle, essendo queste forme interessanti non solo da un punto di vista clinico, ma anche perchè contribuiscono alla conoscenza della evoluzione della tubercolosi nei diversi visceri ed apparati.

III.

OSPEDALE CIVILE DI FERRARA
SEZIONE MEDICA E LABORATORIO DIRETTI DAL PROF. A. M. LUZZATTO

Sul trofoedema cronico di Meige.

Dott. FERNANDO RIETTI.

(Continuazione e fine, v. fasc. precedente)

Per completare il nostro studio patogenetico, dobbiamo ora prendere in considerazione un ultimo punto. Abbiamo visto che, secondo le ricerche di Dietrich, accanto all'elemento chimico-colloidale hanno importanza, nella genesi degli edemi, anche le turbe circolatorie. Per questa ragione, e per il fatto che alcuni autori hanno segnalato nella sindrome di Meige l'aumento locale dell'indice oscillometrico, ho creduto interessante di studiare la pressione arteriosa e i valori di oscillazione agli arti trofoedematosi dei miei malati in confronto

(1) BRECKE. *Beobachtungen ueber Pleuritis sicca.* Mediz. Korrespondenzb. des Wurttembergischen ärztlichen Vereins, 1911.

(2) PETTENATI. *Sulla guaribilità della meningite tubercolare.* Rivista ospedaliera, 1923, n. 18, pag. 471.

degli arti normali. Ricerche di questo genere sono già state eseguite, come accennavo, da alcuni autori francesi, i quali si sono serviti a tale scopo dell'oscillometro di Pachon. Gli studi praticati con questa tecnica si urtano però ad alcune difficoltà, sulle quali hanno insistito particolarmente Heitz e May. Gli oscillometri Pachon non possiedono tutti un'eguale sensibilità (1): in uno stesso individuo due apparecchi diversi dànno degl'indici oscillometrici diversi, e i risultati ottenuti da due osservatori non sono interamente paragonabili tra loro. Anche con la determinazione del rapporto oscillometrico di May (rapporto fra indice oscillometrico e pressione differenziale) si hanno in soggetti normali dei valori diversi. Per queste ragioni ho creduto opportuno di eseguire numerose determinazioni con diversi procedimenti, in modo da poter confrontare e controllare i risultati ottenuti. Ho potuto praticare queste ricerche minuziose soltanto sul primo malato (R. P.); mentre negli altri tre ho dovuto, per ragioni indipendenti dalla mia volontà, limitarmi a determinare le pressioni massima e minima e l'indice oscillometrico con un comune apparecchio Pachon. Pertanto, nel malato R. P. ho determinato le pressioni massima e minima con due Pachon diversi muniti del bracciale di 8 cm., ed anche con un terzo Pachon provvisto del doppio bracciale di Gallavardin, che dà, com'è noto, dei risultati molto più esatti (2); inoltre mi sono servito del metodo ascoltatorio di Korotkow (sfigmomanometro di Riva-Rocci collegato ad un bracciale dell'altezza di 12 cm.), e del metodo grafico, raccogliendo gli sfigmogrammi a contropressioni successivamente diverse per mezzo dello sfigmodinamografo di Fulchiero (3). Infine ho determinato con tutti tre gli apparecchi Pachon l'indice oscillometrico al braccio destro e agli arti trofoedematosi. Le determinazioni sono state ripetute più volte, e seguendo la precauzione raccomandata da Gallavardin, di praticare varie misurazioni successive, riconducendo a zero la compressione del bracciale negl'intervalli, in modo da far cedere lo spasmo arterioso per mezzo delle compressioni pneumatiche ripetute.

I risultati ottenuti sono esposti nella seguente tabella, dove per ogni arto esaminato sono riportate le cifre della pressione massima e della minima, non che i valori delle oscillazioni al Pachon.

	A. omerale destra		A. tibiale ant. destra		A. tibiale ant. sinistra	
	—		—		—	
Oscillometro *Pachon* N. 1 (bracciale di 8 cm.)	12 - 8	3	17 - 9	5.5	17.5 - 12	4.5
Oscillometro *Pachon* N. 2 (bracciale di 8 cm.)	12 - 6	3	15 - 7	3.5	15 - 7	3
Oscillometro *Pachon* con doppio bracciale di *Gallavardin* . . .	11 - 7	3.5	13 - 8	4.5	13 - 8	4
Metodo ascoltatorio (sfigmomanometro di *Riva-Rocci* e bracciale di 12 cm.)	11 - 6		13.5 - 8 (tibiale poster.) 13 - 7.5		13.5 - 7.5 (tibiale poster.) 13.5 - 7.5	
Metodo oscillografico (sfigmodinamografo di *Fulchiero* e bracciale di 12 cm.)	11 - 6		14 - 6.5		15 - 6.5	

(1) Secondo HEITZ, gli apparecchi PACHON messi in vendita negli ultimi anni dànno delle oscillazioni meno ampie di quelle dei vecchi apparecchi.

(2) GALLAVARDIN. Presse médicale, n. 72, 1922.

(3) FULCHIERO. Le malattie del cuore, n. 2, 1920.

Come si vede, i dati forniti dai vari metodi di esame non concordano esattamente tra loro: in particolare, sono sensibili le differenze tra i vari apparecchi Pachon, il che conferma le constatazioni del May. Però, non ostante la diversità delle cifre assolute, risulta costantemente da tutte le misurazioni che agli arti inferiori sono aumentate, in confronto dell'arto superiore, tanto la pressione arteriosa (massima e minima) quanto l'ampiezza delle oscillazioni: tali fatti sono più spiccati a destra che a sinistra. Le cifre sopra esposte vanno tuttavia interpretate con molta cautela, perchè bisogna tener conto da un lato dell'influenza che l'edema può avere sui valori delle misurazioni, dall'altro delle differenze fisiologiche di pressione nelle arterie simmetriche e nelle arterie degli arti superiori e degli arti inferiori. È dunque necessario di esaminare brevemente questi singoli punti.

Secondo Gallavardin, le cause di errore nella misurazione della pressione arteriosa, dovute ai tessuti interposti fra l'arteria e il bracciale, non sono del tutto trascurabili, ma si possono certamente considerare come molto lievi: esistono osservazioni di spiccata atrofia muscolare unilaterale, nelle quali la pressione era uguale all'arto normale e in quello atrofico; così pure vi sono individui obesi, le cui braccia hanno una circonferenza assai notevole, e che tuttavia presentano una pressione normale o bassa, per cui riesce difficile pensare che di tale valore, già di per sè poco elevato, una parte debba anche attribuirsi alle parti molli. Inoltre ricorderò le osservazioni di Leriche e Heitz, i quali misurarono la pressione su individui operati di simpatectomia pariarteriosa, e dovettero perciò applicare il bracciale al di sopra di due giri di garza della medicazione: mediante numerose determinazioni di controllo essi videro che la sopra-valutazione dovuta alla garza interposta era soltanto di mezzo, o al massimo di un centimetro di mercurio. Tuttavia, nel caso dell'edema si potrebbe pensare che le condizioni fossero diverse, perchè non si tratta semplicemente di maggiore o minore spessore di parti molli, ma di liquido il quale si raccoglie nei tessuti, e, poichè questi tessuti sono, com'è naturale, elastici soltanto fino ad un determinato limite, potrebbe finire col comprimere i vasi, donde un aumento della pressione sanguigna (Kryloff, Westenrick) (1). È molto probabile, però, che le cose non procedano in questo modo, e lo dimostrano le ricerche di Lang e Manswetowa sui cardiaci edematosi; questi autori hanno potuto dimostrare che non vi è alcun parallelismo fra gli edemi e l'aumento della pressione sanguigna; anche se l'edema può contribuire ad aumentare la pressione, ciò accade il più delle volte in una misura assai limitata. D'altra parte, nel nostro caso all'aumento della pressione si accompagnava l'aumento dell'ampiezza massimale delle oscillazioni, ossia dell'indice oscillometrico: ora è chiaro che se l'ipertensione fosse dipesa da compressione dei vasi, si sarebbe dovuto avere piuttosto una diminuzione dell'indice stesso. Possiamo dunque ritenere che, nelle misurazioni praticate, le cause di errore dovute alla presenza dell'edema non siano di molto rilievo.

Veniamo ora al secondo punto, e cioè al comportamento della pressione

---

(1) Cit. da Lang e Manswetowa.

nei vasi dei singoli arti in condizioni fisiologiche. Sopra arterie simmetriche la pressione arteriosa è, di solito, sensibilmente uguale dai due lati; le differenze non eccedono per lo più i 5-10 mm. Hg. Specialmente la pressione minima non suole variare oltre i 5 mm. Hg (Gallavardin); sicchè una differenza di pressione diastolica fra due arterie simmetriche, la quale sorpassi un centimetro di mercurio, deve considerarsi come anormale (Heitz). Più complessa è la questione del comportamento della pressione agli arti inferiori in confronto degli arti superiori. Qui molte differenze dipendono anzi tutto dagli apparecchi che si usano. Per esempio, l'oscillometro di Pachon, specie se connesso col solito bracciale dell'altezza di 8 cm., conduce abitualmente ad una sopra-valutazione della pressione massima a livello degli arti inferiori (Gallavardin, Cawadias, ecc.); questa sopra-valutazione può giungere fino a 3-4 cm. Hg, talvolta perfino a 5-6-7 cm. Hg (Pagniez, Heitz, ed altri). Invece per ciò che si riferisce alla pressione minima la sopra-valutazione all'arto inferiore non ha generalmente luogo; o se si verifica, non oltrepassa di regola i 10-15 mm. Hg (Gallavardin).

Col metodo di Riva-Rocci le cifre hanno una grande tendenza ad eguagliarsi all'arto superiore e all'arto inferiore: specialmente se si impiega il bracciale di 12 cm. le differenze non oltrepassano i 5-10 mm. Hg, almeno negl'individui giovani e non ipertesi (Heitz, Gallavardin, ecc.). Da queste nozioni fondamentali consegue che, nel valutare i dati della tabella sopra riportata, noi attribuiremo più valore alle variazioni della pressione diastolica che non a quelle della pressione sistolica; inoltre terremo conto meno dei dati oscillometrici che di quelli forniti dal metodo ascoltatorio e dal metodo oscillografico. Però, anche esaminando la tabella con questi criteri, rimane il fatto che avevamo constatato, e cioè che il paziente presenta un'ipertensione agli arti inferiori: ipertensione che si verifica tanto per la pressione massima quanto per la minima, e che supera certamente i limiti considerati come fisiologici dagli autori sopra citati. Come può interpretarsi questo fatto? La spiegazione delle differenze regionali di pressione costituisce, secondo Gallavardin, uno dei problemi più ardui della sfigmomanometria; credo però che nel nostro caso l'interpretazione non sia troppo difficile, ove si tenga conto del fatto che all'ipertensione locale si accompagnava un aumento dell'ampiezza delle oscillazioni al Pachon.

Ma anche a questo proposito è necessario, per chiarezza, di premettere alcune nozioni fondamentali. L'indice oscillometrico dipende, com'è noto, da tre fattori: l'impulso cardiaco, il calibro dell'arteria e l'elasticità della parete arteriosa; sicchè, a parità di condizioni dal punto di vista dell'impulso cardiaco, esso misura semplicemente i due fattori vascolari. Ne consegue che un'arteria dilatata darà un indice oscillometrico maggiore di un'arteria ristretta, e che lo stesso accadrà per un'arteria estensibile in confronto di un'arteria rigida (May). Nel nostro caso il fattore elasticità è certo il meno interessante, non essendovi alcuna ragione di supporre una diminuzione di elasticità, quale si potrebbe avere ad esempio in un soggetto arteriosclerotico. Molto importante può essere invece l'altro fattore vasale, ossia il calibro dell'arteria. È evidente che l'aumento dell'indice oscillometrico corrisponde ad un aumento di calibro dell'arteria: se ne ha la controprova nel fatto opposto, e cioè che l'indice oscil-

lometrico diminuisce fino a scomparire negli stati di restringimento o di obliterazione del vaso. Ora, come osserva May, l'aumento di calibro di un'arteria può dipendere da vaso-dilatazione vera per alterato tono vasale, oppure da pletora, sia per aumento reale del volume del sangue, sia per *barrage* in qualche punto dell'albero circolatorio, specie a livello del rene. Non abbiamo alcuna ragione per ammettere nel nostro paziente una di queste due ultime condizioni: è dunque logico supporre che si tratti di fenomeni vasomotori, ossia di vaso-dilatazione: ricorderò che anche altri autori (Leriche, Bonjour, ecc.) considerano l'aumento dell'indice oscillometrico come un segno di vaso-dilatazione periferica. Il concetto che ho esposto si accorda pure perfettamente col dato dell'aumento locale della pressione sanguigna. Infatti, negli stati di vaso-dilatazione, quali si producono per esempio dopo la simpatectomia periarteriosa, si ha appunto elevazione locale della pressione arteriosa (2-4 cm. Hg in confronto del lato sano) con aumento di ampiezza delle oscillazioni al Pachon (Leriche e Heitz): al quale proposito giova ricordare che già Claude Bernard aveva osservato, dopo la sezione del simpatico cervicale nel cavallo, un aumento di pressione di 2-5 cm. Hg nelle arterie della bocca. Questo dato dell'ipertensione locale consecutiva all'operazione di Leriche — ipertensione che è sicuramente in rapporto con fenomeni di dilatazione vasale, come lo dimostra anche l'aumento locale della temperatura (1) — ha già indotto Heitz ad interpretare, per analogia, come un fatto di vaso-dilatazione anche l'aumento della tensione agli arti inferiori che si osserva nell'insufficienza aortica. Credo perciò legittima la supposizione formulata di uno stato di vaso-dilatazione degli arti trofoedematosi del paziente, riconducibile teoricamente o ad un processo irritativo delle fibre vaso-dilatatrici, o a fenomeni di *deficit* dell'apparato vaso-costrittore: vedremo tra poco che l'insorgenza del trofoedema dopo un'infezione eberthiana rende forse più verosimile la seconda ipotesi. Il concetto della vaso-dilatazione negli arti trofoedematosi si accorda anche assai bene coi dati della capillaroscopia, la quale fa constatare nei soggetti vaso-neurotici (appunto in causa della deficiente regolazione vasomotoria) un'abbondanza di sangue in un determinato distretto, ch'è assai maggiore di quella corrispondente ai bisogni di un soggetto normale (Niekau). Infine il confronto tra le determinazioni ascoltatorie e le oscillatorie, da cui risulta che le cifre ottenute con quest'ultimo metodo superano, agli arti inferiori, quelle ascoltatorie, costituisce pure, secondo Janowski, un argomento per ammettere una diminuzione del tono delle arterie di questi arti.

È degno di nota il fatto che l'aumento delle oscillazioni era di diversa entità alla tibiale anteriore destra e alla sinistra, sebbene le circonferenze delle due gambe fossero quasi eguali (un solo centimetro di differenza: cfr. le misure); inoltre la vaso-asimmetria era ugualmente spiccata al malleolo, alla gamba ed alla coscia. Queste constatazioni hanno certamente un valore abbastanza notevole: infatti, secondo Heitz, non esistono in condizioni normali dif-

(1) Nel nostro malato la temperatura agli arti inferiori era di un decimo di grado più elevata che agli arti superiori (v. Esame obbiettivo). Non oserei, tuttavia, dare uno speciale rilievo a questa piccola differenza

ferenze importanti fra l'ampiezza delle oscillazioni di due arterie simmetriche; e se esistono sono spesso più forti alla radice dell'arto che alla sua estremità.

Vediamo ora il comportamento delle pressioni arteriose massima e minima e dell'indice oscillometrico negli altri tre malati. Come ho già detto, queste determinazioni sono state praticate soltanto con un comune apparecchio Pachon: però anche qui si è avuto cura di eseguire ripetute compressioni pneumatiche, secondo la raccomandazione di Gallavardin. I risultati sono esposti nella seguente tabella: anche le pressioni massime sono state determinate col metodo oscillometrico, perchè non era sempre possibile applicare il metodo palpatorio (cfr. le singole storie cliniche, dov'è indicato se si percepiva o no il polso delle pedidie).

Caso 2. Sig.na M. G.

Braccio destro	P.Mx. 110	P.Mn. 60	Indice oscill. 6
Gamba destra	180	100	6.5
Gamba sinistra	220	150	8.5

Caso 3. E. B.

Braccio destro	P.Mx. 130	P.Mn. 90	Indice oscill. 6
Gamba destra	210	100	5.5
Gamba sinistra	230	100	7

Caso 4. Sig.ra F. B. C.

Braccio destro	P.Mx 90	P.Mn. 60	Indice oscill. 4
Braccio sinistro	100	75	4
Gamba destra	150	90	4
Gamba sinistra	140	90	1.5

Per le ragioni che ho ampiamente esposto più sopra, a queste cifre non si può attribuire lo stesso valore di quelle trovate nel primo caso (R. P.). Però anche da queste misurazioni risulta sempre l'ipertensione locale agli arti trofoedematosi, talora assai spiccata; inoltre è frequente, sebbene non costante, l'aumento dell'indice oscillometrico. Molto notevole è il caso 3° (E. B.), dove il trofoedema era limitato all'arto inferiore sinistro, ed era perciò possibile il confronto con l'arteria simmetrica: a sinistra la P. Mx. era 230 e l'indice oscillometrico 7; invece a destra la P. Mx. era 210 e l'indice oscillometrico 5.5. È evidente che alla gamba destra si aveva soltanto la sopra-valutazione abituale agli arti inferiori (P. Mx. al braccio 130), e che nell'arto trofoedematoso si aggiungeva invece a questo fattore anche un elemento patologico.

Pertanto i miei risultati concordano perfettamente con quelli di Cornil e Roussy, di Garnier e Huguenin, ecc.: e se ne può concludere che nella sindrome di Meige è frequente il reperto di turbe vasomotorie, i cui caratteri sono tali, da far pensare a fenomeni di vaso-dilatazione. Naturalmente, non si può dire se si tratti di condizioni emodinamiche costanti in tutti i casi di trofoedema, perchè le osservazioni in proposito non sono ancora abbastanza

numerose: soltanto l'esame accurato e metodico di un gran numero di casi potrà fare la luce su questo punto.

Prima di terminare la discussione di questo argomento, credo utile un altro breve rilievo. Può sembrare strano che la simpatectomia periarteriosa, la quale produce delle modificazioni circolatorie simili a quelle che abbiamo ammesso esistere nel trofoedema (vasodilatazione), abbia potuto venire applicata con successo nella cura di questa malattia. Bisogna però considerare con Brüning e Stahl che l'operazione di Leriche modifica il regime circolatorio dell'arto per un meccanismo certamente assai più complesso di quello che non possa essere la semplice vasodilatazione ed iperemia locale: vi sono dei fattori che ancora ci sfuggono; così, p. es., non sappiamo quale effetto abbia la resezione dei *vasa vasorum*, che necessariamente viene praticata nel corso della simpatectomia. Possiamo perciò ritenere che l'operazione di Leriche agisca riconducendo lo stato di equilibrio nell'economia circolatoria dell'arto, in quanto che sopprime delle condizioni anormali di tono vasomotorio, prodottesi sia per abnorme ipereccitabilità di determinate sezioni dell'apparecchio vasomotorio stesso, sia per deficiente funzionalità delle sezioni antagoniste. La simpatectomia periarteriosa può dunque essere genericamente indicata in tutti i casi delle così dette neurosi vasomotorie.

L'aver ammesso l'esistenza di uno stato di vaso-dilatazione negli arti dei trofoedematosi, rende ora interessante il richiamo dei dati già esposti circa la funzionalità degli organi a secrezione interna in questi malati. Mi riferirò principalmente al mio primo caso (R. P.), perchè è quello nel quale ho potuto eseguire ricerche più numerose e ripetute. Credo che la maggior parte delle considerazioni suggerite dallo studio di questo malato potrebbero venire estese anche agli altri, nei quali le alterazioni della funzionalità endocrina non appariscono molto diverse; tuttavia ritengo opportuno di basarmi sul caso meglio studiato, lasciando in seconda linea gli altri tre.

Ho già ricordato che, secondo le ricerche di Azzi, le sostanze vaso-dilatatrici favoriscono la formazione dell'edema; e che, viceversa, questa è ostacolata dalle sostanze vaso-costrittrici, come la ipofisina e sopra tutto la adrenalina: si vedano anche, a questo proposito, le citate osservazioni di Lenaz. Ora noi abbiamo visto che nel nostro paziente vi era motivo di ammettere una deficienza delle funzioni ipofisaria e surrenale: è dunque lecito di pensare che ciò abbia contribuito a produrre, o almeno a mantenere, lo stato edematoso degli arti. Abbiamo pure constatato che il paziente (alla stessa guisa degli altri tre trofoedematosi) era un ipotiroideo; e si può qui ricordare il rapporto fra edemi e tiroide illustrato da Eppinger, ed anche il concetto sintetico di Pende, che alcuni ormoni tiroidei, l'adrenalina e la pituitrina costituiscono il gruppo ormonico vaso-costrittore angiotonico; sicchè si comprende come la deficienza di questi *increti* possa favorire la formazione e la persistenza dell'edema.

Come si vede, nel determinismo patogenetico s'intrecciano e si compenetrano l'elemento simpatico e l'elemento endocrino: il che, del resto, accade costantemente nella fisiologia e nella clinica del sistema nervoso vegetativo e delle ghiandole a secrezione interna. È il fattore endocrino-simpatico, in una

parola, quello che realizza le condizioni che abbiamo visto essere necessarie e sufficienti per la produzione dell'edema, e cioè le modificazioni dei colloidi organici da un lato, le turbe circolatorie dall'altro.

Il reciproco rapporto di queste due categorie di condizioni che abbiamo fin qui esaminate partitamente, merita però alla sua volta qualche breve osservazione, perchè l'esistenza di uno stato di vaso-dilatazione negli arti trofoedematosi potrebbe, da un certo punto di vista, apparire in disaccordo coi dati relativi allo stato dei colloidi organici del paziente R. P.

È noto da ricerche sperimentali già antiche di Gaskell, che se nel praticare la circolazione artificiale si aggiunge un acido al liquido impiegato, si ottiene una vaso-dilatazione: per cui si è pensato che le dilatazioni vasali le quali si producono in organi funzionanti, siano determinate da prodotti acidi del ricambio (acido carbonico, acido lattico, ecc.), che si formano durante il lavoro degli organi stessi. Le ricerche di Gaskell, ripetute con esiti contraddittori in un'epoca nella quale si determinava soltanto l'acidità dei liquidi mediante la titolazione, ma non si teneva ancora conto della loro « reazione attuale », sono state confermate e completate recentemente mediante l'esatta determinazione della concentrazione degli H-ioni; Atzler e Lehmann hanno trovato che il massimo di dilatazione vasale si ha ad un p_H fra 5 e 7; mentre se il p_H diventa minore di 5 (aumento di acidità) o maggiore di 7 (aumento di alcalinità) si ha una vaso-costrizione: e ciò indipendentemente dalla natura dell'anione (1). Ora, poichè il p_H normale del sangue è uguale a 7.5 circa, ne consegue che i vasi sanguigni sono, fisiologicamente, contratti per effetto della normale alcalinità del sangue; però bastano alterazioni anche piccole del p_H, nel senso di acidificazione, per provocare una notevole dilatazione vasale. Bisogna ora ricordare che circa agli stessi limiti di p_H intorno ai quali i vasi raggiungono la massima dilatazione (5.65-6.6) si trova anche il punto isoelettrico del sistema delle proteine degli organi; ed è noto che questo punto (il quale segna lo stato in cui la differenza di potenziale elettrico delle singole fasi del sistema è uguale a zero) coincide col *minimum* di rigonfiamento (*Quellung*) dei colloidi proteici: per cui, in ultima analisi, si arriva a stabilire un rapporto fra lo stato di rigonfiamento dei colloidi e la dilatazione dei vasi (Atzler); se i colloidi si rigonfiano e aumenta l'alcalinità, i vasi si restringono; se il rigonfiamento dei colloidi diminuisce ed aumenta l'acidità, i vasi si dilatano. Ora nel nostro caso abbiamo ammesso (per ragioni che sarebbe inutile di ripetere a questo punto) un aumento di rigonfiamento dei colloidi organici: vi sarebbe stato dunque da aspettarsi un restringimento dei vasi piuttosto che

(1) Ometto per brevità alcuni particolari che pure sono molto importanti: per esempio l'influenza che su questi fenomeni ha la così detta «*Pufferung*» del liquido circolante, ossia la maggiore o minore quantità e concentrazione in tale liquido di sali che agiscono come regolatori della reazione (*Puffer*). Per questi e per altri dettagli si vedano la monografia di W. R. Hess: *Die Regulierung des peripheren Blutkreislaufes* (Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhlk., vol. XXIII, 1923), e l'articolo di Atzler: *Ueber den Einfluss der Wasserstoffionen auf die Blutgefässe* (Deutsche med. Wochenschr., n. 31, 1923), ove si trovano anche tutte le indicazioni bibliografiche, comprese quelle dei lavori che sono citati in questa parte del mio studio.

una loro dilatazione. Se non che bisogna tenere presenti alcuni fatti: anzi tutto, non si possono certamente spiegare le modificazioni di calibro dei piccoli vasi soltanto coi fatti di rigonfiamento e di sgonfiamento dei colloidi (e lo stesso Atzler lo riconosce, del resto, nel modo più esplicito); in secondo luogo, come osserva W. R. Hess, nell'azione regolatrice sulla circolazione periferica si associano indubbiamente alla concentrazione degli H-ioni anche altri fattori stimolanti, rappresentati da prodotti non acidi del ricambio. Quali siano questi prodotti non sappiamo ancora con sicurezza; ricorderò che, secondo Hess, non può essere causa di vaso-dilatazione la mancanza di ossigeno; e questo dato dev'essere posto in rilievo, perchè il nostro paziente presentava fenomeni di ipotiroidismo, ed è noto che nell'ipotiroidismo diminuiscono i processi ossidativi. Infine, non si deve trascurare il fatto che, secondo Fleisch, le azioni stimolatrici sul calibro vasale rappresentate dalla concentrazione degli H-ioni, si verificano secondo le modalità sopra esposte soltanto a patto che il tono vasale sia buono.

Mi sembra dunque che tutte queste considerazioni autorizzino a concludere che non vi è motivo di giudicare contradditorii i dati fisico-chimici e i dati emodinamici desunti dallo studio del nostro caso. Se dicessimo che vi è contraddizione, commetteremmo evidentemente l'errore di considerare dei problemi straordinariamente complessi da un punto di vista troppo ristretto ed unilaterale.

***

Abbiamo già osservato che, per ciò che riguarda l'etiologia, soltanto nella anamnesi del primo caso (R. P.) si trova un dato che è possibile di mettere in rapporto causale col trofoedema: e cioè la pregressa infezione tifica. Abbiamo pure accennato all'importanza che si può attribuire alla febbre tifoide per la produzione delle alterazioni funzionali endocrine: vedremo ora che anche le turbe vasomotorie si possono ricollegare con grande verosimiglianza all'infezione eberthiana sofferta dal paziente. È noto che nelle alterazioni che si verificano nel corso delle malattie infettive — e persistono non di rado anche durante la convalescenza (Romberg) — predomina la debolezza o addirittura la paralisi dei vasomotori; essa dipende da varie cause: paralisi dei centri vasomotori situati nel cervello intermedio (Romberg), azione delle tossine batteriche sui vaso-motori periferici, fenomeni di iposurrenalismo. I fatti di paralisi vasomotoria sono stati osservati con particolare frequenza nel tifo, ove Fleckseder ha constatato una notevole iperemia nel territorio dello splancnico; anche May, ricorrendo alla determinazione del così detto rapporto oscillometrico, ha potuto osservare costantemente nel tifo una sindrome di vaso-dilatazione. La paralisi vasomotoria nel corso dell'infezione eberthiana si estende spesso anche ai capillari, ed è allora direttamente dimostrabile con la tecnica capillaroscopica di O. Müller e Weiss; con questo metodo si constata altresì che le alterazioni nell'equilibrio dell'apparato vasomotorio possono persistere

anche dopo la malattia (Niekau), conformemente all'opinione sopra riferita di Romberg e di altri autori.

In base a tutti questi dati non mi sembra perciò inverosimile l'ipotesi che durante e dopo il tifo si siano verificate nel paziente delle alterazioni vasomotorie, le quali, in unione alle turbe endocrine, hanno concorso a determinare le condizioni necessarie perchè insorgesse l'edema. A questo proposito è degno di rilievo un dato dell'anamnesi, e cioè la presenza, all'inizio della malattia, di qualche disturbo soggettivo a tipo di acroparestesie; questo fatto non è infrequente nelle angioneurosi; Cassirer lo ha osservato più volte nell'edema di Quincke; egli fa notare che non si tratta in questi casi di vere e proprie acroparestesie, bensì di parestesie sintomatiche di disturbi vasomotori. In senso analogo si esprime anche N. Ortner.

Non sappiamo se nel malato la debolezza vasomotoria sia stata eventualmente più accentuata e persistente per il fatto di una particolare disposizione costituzionale, ossia di una diatesi vasoneurotica nel senso di Otfried Müller; è anche interessante ricordare, a proposito di momenti costituzionali che possono predisporre ad ammalare di trofoedema, che Schade si dichiara convinto dell'esistenza di una *costituzione edematosa primitiva del tessuto connettivo sottocutaneo;* nè questo può meravigliarci, perchè fra le anomalie e debolezze costituzionali localizzate, alle quali si attribuisce oggi tanto valore in patologia, devono avere certamente importanza anche quelle del connettivo, il quale, come si è detto, non è un semplice tessuto di sostegno, ma ha delle funzioni molto complesse ed importanti per l'economia generale dell'organismo.

***

Come risulta da quanto siamo venuti esponendo, l'opinione degli autori i quali hanno attribuito importanza alle alterazioni endocrino-simpatiche e alle turbe vasomotorie per l'insorgenza del trofoedema, viene confermata e avvalorata dalle moderne vedute sulla genesi degli edemi e sull'origine delle così dette neurosi vasomotorie. È verosimile che le suddette alterazioni si accompagnino anche a modificazioni del circolo linfatico (alla stessa guisa delle forme accessionali: angiocrinosi di Léopold Lévi), sebbene non sembri giustificato di dare a questo elemento un'importanza dominante nel senso di Valobra, e apparisca ad ogni modo più probabile l'esistenza di una stasi che di un'ipersecrezione linfatica (André-Léri). L'aspetto e la composizione chiliforme del liquido del trofoedema, di cui parlano nel loro caso Garnier e Huguenin, non costituisce una prova in favore della teoria dell'ipersecrezione linfatica, perchè può spiegarsi sia con la rottura di vasi linfatici, sia con uno stravaso capillare di linfa in seguito a stasi (cfr. i casi di ascite e di pleurite chilosa, di chilo-pericardio, ecc.) (1): ciò tanto più, in quanto che nel malato descritto da Garnier e Huguenin esistevano delle varici linfatiche dello scroto.

(1) Si veda a tale proposito il lavoro di SCHRANZ (Klin. Wochensch., n. 36, 1923), dov'è riportata anche la bibliografia italiana sull'argomento.

La teoria distrofica formulata in origine dal Meige per spiegare la sindrome che porta il suo nome, non trova oggi il consenso di molti autori. Bisogna considerare che quando il Meige pubblicava i suoi lavori fondamentali, si ammetteva quasi generalmente che vi fossero speciali centri e fibre nervose per il trofismo; oggi invece, come osserva anche Höber, si tende a spiegare la maggior parte delle così dette turbe trofiche in un modo assai diverso. Brüning rileva a questo proposito che in molti casi è difficile di stabilire se si tratta di così dette turbe neuro-trofiche, o se si è di fronte ad alterazioni della nutrizione delle cellule e dei tessuti, secondarie a perturbazioni nel tono e, in genere, nello stato dei vasi; e Cassirer, premesso che il sistema nervoso possiede una funzione trofica, ma che non vi è ragione di ammettere l'esistenza di nervi trofici isolati, afferma che alla cute gl'impulsi trofici giungono per le vie sensitive e vasomotorie. Anche Albertoni, in base a ricerche cliniche accurate, conferma l'esistenza di uno stretto legame tra i centri e le fibre che governano le funzioni nutritive e vasomotorie, e i centri e le fibre per le sensazioni, specie per quelle termiche. È doveroso però di ricordare che alcuni recenti lavori della scuola di L. R. Müller (Dora Goering, Böwing) riaffermano il concetto dell'esistenza di speciali vie e centri trofici, appartenenti al sistema nervoso vegetativo. Ad ogni modo, comunque si voglia giudicare il problema delle funzioni trofiche in genere, credo che nella patogenesi della sindrome di Meige (almeno quando si tratta di forme acquisite) sia più conforme allo stato attuale delle nostre conoscenze di ammettere un'alterazione delle vie nervose vasomotorie, anzichè di ipotetici « centri trofici spinali del connettivo ». E ciò tanto più, che anche in malattie le quali colpiscono elettivamente il midollo spinale, per esempio nella siringomielia, si ritiene oramai generalmente che gli edemi che talvolta si osservano in regioni svariate del corpo, dipendano da alterazioni anatomiche o funzionali degli apparati nervosi che regolano il sistema dei vasi; in altre parole, come diceva Gnesda (1) fin dal 1899, l'edema è spinale, ma spinale in quanto sono lese le vie vasomotorie intramidollari. Nel trofoedema (per lo meno nelle forme acquisite) si può supporre che le vie vasomotorie siano lese nei loro tratti extra-midollari, perchè manca ogni segno di alterazione a carico di altri centri del midollo spinale e in particolare della colonna simpatica midollare (riflesso pilomotore normale, ecc.); ma si può concludere che se anche nelle forme nettamente spinali l'edema viene messo in rapporto coi vasomotori e non con supposti centri trofici del connettivo, ciò deve, probabilmente, valere a maggior ragione per la sindrome di Meige.

In appendice alle considerazioni patogenetiche che sono venuto finora svolgendo, osserverò che un meccanismo di produzione analogo a quello del trofoedema si può ammettere, con ogni verosimiglianza, anche nei riguardi degli edemi ricorrenti e fugaci, tipo Quincke: soltanto, in questo caso si dovrebbe pensare ad alterazioni endocrine transitorie e ricorrenti, e sopra tutto all'instabilità tiroidea secondo il concetto di Léopold Lévi; a tale proposito è degno

(1) Gnesda, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., vol. IV, fasc. 5, 1899. Per gli edemi neurotrofici quali espressione di siringomielia, si veda anche Testi, Riv. crit. d. clin. med., nn. 43-44, 1904.

di menzione il fatto che Liebesny, in un caso di edema di Quincke, trovò diminuzione del metabolismo basale, e ottenne la scomparsa dell'edema per mezzo della tiroidina. L'ipotesi di una modificazione nello stato dei colloidi organici si concilierebbe altresì col fatto (già ricordato in precedenza) che nella categoria degli edemi tipo Quincke è stata osservata da vari autori una crisi emoclasica nel senso di Widal: il che si ammette generalmente essere in rapporto con una rottura dell'equilibrio nello stato fisico dei colloidi cellulari e del plasma sanguigno.

Tutte le ipotesi che abbiamo formulato esigono, naturalmente, una cauta riserva, perchè le nostre conoscenze sull'argomento sono ancora incomplete ed imperfette. Sopra tutto, poi, mi preme di stabilire — contrariamente alle affermazioni di qualche autore — che il fattore «ipotiroidismo», per quanto debba avere una grandissima importanza, non è sufficiente da solo a spiegare la sindrome di Meige: per persuadersene, del resto, basta pensare alla rarità del trofoedema in confronto alla frequenza con la quale si osservano — più o meno spiccati — i sintomi dell'ipotiroidismo. Nella *costellazione* (per usare il termine di Tendeloo) degli agenti esogeni ed endogeni che sono in giuoco nel trofoedema, è dunque evidente che alcuni fattori restano attualmente mal conosciuti, e che sono necessari ulteriori studi in proposito.

Noi non riusciamo a spiegarci, nei singoli casi della sindrome di Meige, le ragioni della varia localizzazione del trofoedema, il quale colpisce talvolta uno degli arti inferiori, talvolta entrambi, talvolta un arto superiore, ecc. Anche qui si possono fare soltanto delle supposizioni: per esempio, che abbiano importanza fenomeni di usura funzionale nel senso di Edinger; oppure che esistano delle predisposizioni locali, forse costituzionali, secondo il concetto delle «costituzioni parziali» di Fr. Martius: predisposizioni in rapporto sia con una diatesi vasoneurotica secondo O. Müller, sia con una costituzione edematosa primitiva del tessuto connettivo sottocutaneo, secondo Schade.

***

Una questione importante connessa col trofoedema, è quella dei rapporti che tale forma morbosa ha da un lato con la sclerodermia, dall'altro con la adiposità, e specialmente con le forme di adiposità localizzata a determinate parti del corpo (lipomatosi).

Riguardo alla prima questione, basterà un brevissimo cenno. Fra i casi di trofoedema da me studiati, solo uno (F. B. C.) presentava ispessimento della cute ad uno degli arti inferiori: negli altri la pelle appariva del tutto normale. Lo stato sclerodermico si osserva, del resto, non infrequentemente nella sindrome di Meige, sopra tutto nelle forme di antica data. D'altra parte, la sclerodermia è preceduta spesso da edemi (Cardarelli ed altri autori). Questi rapporti si spiegano agevolmente col fatto che nella patogenesi della sclerodermia, come in quella del trofoedema, sembrano avere importanza alterazioni sia del sistema nervoso (Goering), sia dell'apparato linfatico e vascolare, sia

degli organi a secrezione interna (Radaeli); però le nostre conoscenze su questo argomento non sono ancora precise (1).

Le relazioni del trofoedema con le lipomatosi offrono pure un certo interesse. Secondo Dejerine, vi sono delle forme di sindrome di Meige che presentano in alcuni loro aspetti delle analogie notevoli con la malattia di Dercum, sebbene la diagnosi differenziale sia generalmente facile, per il fatto che nella malattia di Dercum si hanno dolori spontanei e alla pressione della cute, e la tumefazione pseudo-edematosa interessa spesso anche il torace e l'addome. Inoltre, abbiamo visto come sia frequente ed importante l'associazione del trofoedema con l'ipotiroidismo; ora anche nella lipomatosi costituzionale è frequente il rilievo di sintomi i quali ricordano l'ipotiroidismo cronico benigno di Hertoghe (Kisch); infine, sembra che vi siano forme di passaggio tra lipomatosi e trofoedema (Meige; Laignel-Lavastine e Viard). Era naturale che tutti questi fatti venissero riavvicinati, e che si discutesse in particolar modo il problema dei rapporti fra trofoedema e lipomatosi segmentarie.

L'apparenza clinica può essere analoga nelle due forme morbose: così, per esempio, abbiamo visto che il malato R. P. (caso 1°) ricordava un poco nel suo aspetto gl'individui affetti da *lipomatosis atrophicans* (2). Però Günther, il quale ha studiato molto accuratamente le lipomatosi, afferma che, non ostante le apparenti analogie, esse hanno poco a che fare col trofoedema, e che non vi è alcun rapporto causale tra edema e formazione lipomatosa: tanto è vero che le idropisie cardiache o renali anche di lunga durata non sono mai origine di lipofilia del connettivo. Questo è certamente esatto: si può obbiettare che nel trofoedema, a differenza dell'edema cardiaco o renale (o almeno ben più che in questi) entrano in giuoco influenze nervose ed endocrine capaci di determinare la lipomatosi; ma in tal caso, evidentemente, si tratterebbe di un rapporto indiretto, e gl'intrecci e i passaggi fra lipomatosi e trofoedema osservati da qualche autore sarebbero piuttosto da interpretare come espressioni diverse di disturbi anatomici o funzionali del sistema nervoso e di organi a secrezione interna. Anche Boissonnas, rilevate le analogie fra lipomatosi e trofoedema, non ritiene di poter concludere attualmente per un rapporto causale tra queste forme morbose. Questi concetti potrebbero, però, non essere definitivi; Grafe, Zondek, J. Bauer, hanno richiamato l'attenzione sopra una speciale anomalia dell'economia idrica che si osserva in molti casi di adiposità: si ha cioè un abnorme potere di ritenzione dell'acqua; i malati, anche in istato di iponutrizione, conservano a lungo il proprio peso perchè trattengono l'acqua dei tessuti che vanno consumati, ed anche quella dell'alimentazione — al contrario di quanto accade negl'individui normali, nei quali, du-

---

(1) Nel così detto scleroedema degli adulti, che insorge generalmente dopo malattie infettive — sopra tutto grippe — e che, a differenza della sclerodermia diffusa, è di prognosi favorevole, E. HOFFMANN ha trovato alterazioni dei nervi cutanei. (Klin. Woch., n. 21, 1923).

(2) Prima ancora che questa singolare malattia fosse descritta, BABINSKI aveva già notato il contrasto fra la grossezza degli arti inferiori e la magrezza della metà superiore del tronco in un caso di «Basedow con mixedema degli arti inferiori». (Congr. d. alién. et neurol., Clermont-Ferrand, 1894).

rante l'iponutrizione, la riduzione del peso corporeo supera notevolmente la perdita di sostanza secca. Sembra inoltre che in molti casi di adiposità la somministrazione di tiroidina giovi non solo nel senso di aumentare i processi ossidativi, ma anche disidratando nel senso di Eppinger (H. Zondek e Loewy); secondo Veil e Bohn, la perdita di peso che si verifica all'inizio di una cura tiroidinica, dipende precisamente da fatti di «sgonfiamento» (*Entquellung*) delle proteine dell'organismo, per cui da quest'ultimo viene scacciata una certa quantità di acqua e di sali. Per questi rapporti fra ricambio dell'acqua e deposito di grasso, e per altri fatti, come la presenza di edemi in certe forme di adiposità (malattia di Dercum), è forse prudente di concludere che l'argomento dei rapporti fra trofoedema e lipomatosi non è ancora da considerarsi esaurito.

Infine, non è privo d'interesse ricordare che, come per il trofoedema, anche per la lipomatosi ad esso più simile, la lipodistrofia, si discute l'interpretazione patogenetica: nel senso che, mentre la maggior parte degli autori invocano una patogenesi endocrino-costituzionale (anche per il fatto della possibile coesistenza di melanodermia, irsutismo, ecc.: Marañón), qualcuno pensa piuttosto alla possibilità di un'origine spinale (L. R. Müller, Dora Goering). Come si vede, il dibattito è analogo a quello di cui si è fatto cenno precedentemente, a proposito della patogenesi della sindrome di Meige.

CONCLUSIONI.

Da tutto ciò che sono venuto esponendo, si può concludere:

1. Che il trofoedema cronico di Meige, non ostante le sue analogie e i suoi rapporti con altre forme morbose, è bene caratterizzato da sintomi clinici propri, e merita il posto a sè che gli è stato assegnato dalla maggior parte dei neuropatologi; esso è meno raro di quanto generalmente si ritiene.
2. Che assai frequentemente esso si accompagna ed è verosimilmente in rapporto con alterazioni simpatiche ed endocrine, e cioè con fenomeni vasomotori e con fatti di deficiente funzione di organi a secrezione interna (sopra tutto tiroide, ma anche surreni ed ipofisi).
3. Che nell'interpretazione patogenetica del trofoedema, come in quella degli edemi in genere, si deve tener conto anche dei dati desunti dalla fisicochimica colloidale, e dei rapporti che intercedono fra il metabolismo idrico e le secrezioni interne.
4. Che è verosimile l'esistenza di una disposizione costituzionale ad ammalare di trofoedema: questa disposizione è rappresentata probabilmente dalla diatesi vasoneurotica di Otfried Müller, e dalla costituzione edematosa primitiva del tessuto connettivo sottocutaneo di H. Schade.
5. Che nella cura del trofoedema sembrano dare buoni risultati sopra tutto i sali di calcio somministrati per via endovenosa (Afenil); mentre nei casi gravi e ribelli alle cure mediche può essere opportuno di tentare la simpatectomia periarteriosa secondo Leriche.

Settembre 1923.

LAVORI CITATI.

ADLER. Klin. Wochenschr., n. 43, 1923.
ADLER und STRAUSS. Klin. Wochenschr., n. 46, 1922.
ALBERTONI. Policlinico, Sez. Med., fasc. 2 e 11, 1921.
AMBARD. *Physiologie normale et pathologique des reins.* 2ª ediz. Paris, Masson, 1920.
ASSMANN. Münch. med. Wochenschr., n. 1, 1919.
AYALA. Encéphale, n. 4, pag. 319, 1913.
AZZI. Sperimentale, anno 73°, pagg. 203-219-232, 1919.
BAUER J. Klin. Wochenschr., n. 40, 1922.
ID. *Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten.* Berlin, Springer, 1917.
BAUER und KERTI. Klin. Wochenschr., n. 20, 1923.
BAUER et DESBOUIS. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., vol. XXIII, pag. 42, 1910.
BOISSONNAS. Revue neurolog., n. 10, 1919.
BOLTEN. D. Zschr. f. Nervenhlk., vol. LVII, fasc. 3-5, 1917; vol. LXIII, fasc. 5-6, 1919; vol. LXXIII, fasc. 5-6, 1922.
BONJOUR. Rev. méd. d. l. Suisse Rom., n. 10, 1922.
BÖWING. D. Zschr. f. Nervenhlk., vol. LXXVI, fasc. 5-6, 1923.
BRÜNING. Dtsch. med. Wochenschr., n. 47, 1922; Klin. Wochenschr., n. 2, 1923.
BRÜNING und FOERSTER. Zentr. f. Chir., n. 25, 1922.
BRÜNING und STAHL. Klin. Wochenschr., n. 28, 1922; n. 28, 1923.
CARDARELLI. Riv. crit. di Clin. med., anno I, pag. 865, 1900.
CASSIRER. *Die vasomotorisch-trophischen Neurosen.* 2ª ediz. Berlin, S. Karger, 1912.
CASTELLINO e PENDE. *Patologia del simpatico.* Milano, Vallardi, 1915.
CASTEX. Cit. da MARCIANO.
CAWADIAS. Arch. d. mal. d. coeur, fasc. 5, 1916.
CEELEN. Cit. da FAHR.
CHIAPPORI. Cit. da MARCIANO.
CORNIL et ROUSSY. Presse Médic., n. 48, pag. 525, 1922.
COURTELLEMONT. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. 21°, pag. 67, 1908.
DEJERINE. *Sémiologie des affections du système nerveux.* Paris, Masson, 1914.
DEUSCH. D. Arch. f. klin. Med., vol. CXXXIV, fasc. 5-6, 1920; vol. CXXXVIII, fasc. 3-4, a. 1922.
DIETRICH. *100-Jahrfeier Dtsch. Naturf. u. Aerzte.* Leipzig, 21-22 sett. 1922.
EBBECKE. Klin. Wochenschr., nn. 37-38, 1923.
ELLINGER. Klin. Wochenschr., n. 6, 1922.
EMBDEN. Cit. da SUDECK. Klin. Wochenschr., n. 24, 1923.
EMERY. Amer. Journ. of Med. Sc., vol. CLXV, pag. 577, 1923.
EPPINGER. *Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems.* Berlin, Springer, 1917.
ETIENNE. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., vol. XX, pag. 146, 1907.
FAHR. Klin. Wochenschr., n. 24, 1923.
FICI. *Le anomalie morfologiche, ecc.* Palermo, 1918.
FISCHER M. H. *Das Oedem.* Dresden, Steinkopff, 1910. — *Oedema and Nephritis*, 3ª ediz. New York, J. Wiley, 1921.
FLECKSEDER. Wien. kl. Wochenschr., n. 2, 1922.
FODOR und FISCHER. Zschr. f. d. ges. exper. Med., vol. XXIX, fasc. 5-6, 1922.
GALLAVARDIN. *La tension artérielle en clinique.* 2ª ediz. Paris, Masson, 1921.
GARIN. Riv. crit. d. clin. med., nn. 27-28-29, 1920.
GARNIER et HUGUENIN. Presse médic., n. 59, pag. 653, 1923.
GOERING. Zschr. f. Konstitutionslehre, vol. VIII, pag. 312, 1922; D. Zschr. f. Nervenhlk., vol. LXXV, fasc. 1-3, 1922.
GRAEFE. D. Arch. f. klin. Med., vol. CXXXIII, fasc. 1-2, 1120.
GROTE. Verh. d. 33. Kongr. d. D. Ges. f. inn. Med., pag. 291, 1921.
GUGGENHEIMER. Klin. Wochenschr., n. 38, 1922.
GUILLAUME. *Le sympathique et les systèmes associés.* 2ª ediz., Paris, Masson, 1921.
GÜNTHER. *Die Lipomatosis.* Jena, Fischer, 1920.
HEITZ. Arch. d. mal. d. coeur, fasc. 1 e 9, 1916; fasc. 4, 1917.

HELLWIG und NEUSCHLOSZ. Klin. Wochenschr., n. 40, 1922.
HERTOGHE. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. 14°, pag. 496, 1901.
HÖBER. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*. 3ª ediz. Berlin, Springer, 1922.
HÜLSE. Klin. Wochenschr., n. 2, 1923.
JANOWSKI. Cit. da GALLAVARDIN.
JÜRGENSEN. D. Arch. f. Klin. Med., vol. CXLII, fasc. 3-4, 1923.
KAPPIS. Klin. Wochenschr., n. 52, 1922.
KEHRER. D. Zschr. f. Nervenhlk., vol. LXV, fasc. 3-6, 1920.
KISCH. Dtsch. med. Wochenschr., n. 49, 1922.
KOTTMANN. Corr.-Bl. f. Schw. Aerzte, nn. 20-29-31, 1917; Schw. med. Wochenschr., pag. 644, a. 1920.
KRAUS und ZONDEK. Klin. Wochenschr., n. 36, 1922.
LAIGNEL-LAVASTINE et VIARD. Nouv. Icon. d. l. Salp., a. 25°, pag. 473, 1912.
LANG und MANSWETOWA. D. Arch. f. klin. Med., vol. LXXXXIV, fasc. 5-6, 1908.
LANNOIS. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. 13°, pag. 631, 1900.
LENAZ. Arch. d. patol. e clin. med., pag. 377, 1922.
LÉRI. Gaz. d. Hôpit., n. 25, 1922.
LERICHE. Soc. d. Chir. d. Lyon, 14 e 21 giugno 1923.
LERICHE et HEITZ. C.-r. Soc. d. Biol., Paris, 20 genn. 1917; Arch. d. mal. d. coeur, fasc. 2, a. 1917.
LEROY et CENAC. Soc. clin. d. méd. ment., Paris, 23 genn. 1922.
LÉVI L. Endocr. e pat. costit., a. I, fasc. 2, 1922; a. II, fasc. 1, 1923.
LÉVI L. et ROTHSCHILD. *La petite insuffisance thyroïdienne, etc.* Paris, Doin, 1913.
LIEBESNY. Ges. d. Aerzte, Wien, 9 marzo 1923.
LOEB. Journ. of gen. physiol., vol. III-IV, 1921-922.
LONG. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XX, pag. 155, 1907.
MALIWA. Mediz. Klin., n. 45, 1918.
MARAÑÓN. Arch. de neurobiol., n. 3, 1920.
ID. *Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas*. Madrid, Ruiz Hermanos, 1922.
MARCHIAFAVA. Rif. med., n. 1, 1911.
MARCIANO. Tesi di Buenos Ayres, 1921.
MARTIUS. *Konstitution und Vererbung, etc.* Berlin, Springer, 1914.
MAURIAC. Ann. d. méd., t. VIII, n. 4, 1920.
MAY. Presse Médic., n. 43, 1920.
MEIGE. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XII, pag. 453, 1899; Soc. d. Neur., Paris, 5 marzo 1914.
MENDEL. Klin. Wochenschr., n. 30, 1922.
MOLITOR und PICK. Verh. d. 35. Kongr. d. D. Ges. f. inn. Med., Wien, 1923.
V. MÖLLENDORF. Münch. med. Wochenschr., n. 29, 1922.
MONIZ. Revue neurol., n. 11, 1921.
MÜLLER FR. Veröff. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätswesens, vol. LVX, 1917.
MÜLLER L. R. Verh. d. 33. Kongr. d. D. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden, 1921.
MÜLLER OTFR. Klin. Wochenschr., n. 26, 1923.
NAEGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. 3ª ediz. Berlin-Leipzig, Ver. wiss. Verl., a. 1919.
NIEKAU. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhlk., vol. XXII, 1922.
OEHME. Klin. Wochenschr., n. 1, 1923.
ORTNER. *Klinische Symptomatologie innerer Krankheiten*. 2ª ediz. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1922.
PARHON et CAZACOU. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XX, pag. 448, 1907.
PARHON et DESBOUIS. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XXIII, p. 426, 1910
PARHON et GOLDSTEIN. Soc. d. Neurol., Paris, 7 luglio 1921.
PARHON et STOCKER. Revue neurol., n. 10, 1920.
PARISOT et RICHARD. *Les glandes endocrines*. Paris, Doin, 1923.
PENDE. Arch. d. pat. e clin. med., vol. I, fasc. 3, 1922.
ID. *Endocrinologia*. 2ª ediz. Milano, Vallardi, 1920.
ID. *Le debolezze di costituzione*. Roma, Libr. d. Sc. e Lett., 1922.
PETERSEN e COLLABOR. Journ. of the Amer. Med. Ass., vol. LXXVIII, n. 14, 1922; Arch. of int. med., vol. XXX, n. 3, 1922.
QUERVAIN (DE). Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Suppl. II, 1904.

RAPIN. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XIV, pag. 473, 1901.
REISS. Cit. da SCHIASSI. Arch. d. pat. e clin. med., a. I, fasc. 1, 1921.
ROHRER. D. Arch. f. klin. Med., vol. CXXI, pag. 221, 1916.
ROMBERG. *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe.* 3ª ediz. Stuttgart, Enke, 1921.
ROZENZWIT. Cit. da PARHON et STOCKER.
SABRAZÈS. Bull. d. l. Soc. Franç. d. dermat. et d. syphiligr., n. 6, 1921.
SALMON. Riv. crit. d. Clin. med., nn. 33-34, 1911.
SCHADE. *Die physikalische Chemie in der inneren Medizin.* 3ª ediz. Dresden, Steinkopff, 1923.
SCHADE und MENSCHEL. Zschr. f. klin. Med., vol. XCVI, fasc. 4-6, 1923.
SCHAFER. Proc. of the Royal Soc. of Med., vol. VI, n. 7, 1913.
SORREL et OBERTHUR. Soc. de Chir., Paris, 14 giugno 1922.
STARLINGER. Wien. kl. Wochenschr., n. 22, 1922; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., vol. XXXVI, fasc. 2-3, 1923; Klin. Wochenschr., n. 29, 1923.
TENDELOO. *Konstellationspathologie und Erblichkeit.* Berlin, Springer, 1921.
TREPSAT. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XIX, pag. 95, 1906.
VALOBRA. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XVIII, pagg. 201-255, 1905.
VEIL. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhlk., vol. XXIII, 1923.
VEIL und BOHN. D. Arch. f. klin. Med., vol. CXXXIX, fasc. 3-4, 1922.
VIGOUROUX. Nouv. Icon. d. l. Salpêtr., a. XII, pag. 481, 1899.
VIOLA. Lavori dell'Istituto di Clin. med. di Padova, vol. V. Milano, Hoepli, 1914; Endocr. e pat. cost., a. I, fasc. 1, 1922; e a. II, fasc. 1, 1923.
VOLHARD. *Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen.* Berlin, Springer, 1918.
ZANDRÉN. Zbl. f. Herz- u. Gefässkrankh., n. 14, 1922.
ZONDEK H. Münch. med. Wochenschr., n. 43, 1918; n. 25, 1919.
ZONDEK und LOEWY. Verhandl. d. D. Gesellsch. f. inn. Med., pag. 342, 1922.
ZONDEK S. G. Bioch. Zschr., vol. CXXXII, fasc. 4-6, 1922; Klin. Wochenschr., n. 9, 1923.

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali (S). L. Pozzi, ed. *resp.*

Anno XXXI — Roma, 1° Dicembre 1924 — Vol. XXXI-M (fasc. 12-fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. C. CIPRIANI: *Le nefriti nelle malformazioni renali - Due casi di nefrite di rene unico congenito unilaterale.* — II. C. COLUCCI: *Dell'azione di alcune sostanze simpatico- e vago-toniche sulla permeabilità renale.* — III. U. NUVOLI E C. LA BANCA: *La diatermia nel morbo di Flajani-Basedow.*

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
Direttore: Prof. FERDINANDO MICHELI

Le nefriti nelle malformazioni renali.

Due casi di nefrite in rene unico congenito unilaterale.

Dott. CARLO CIPRIANI, assistente volontario.

Mentre sono ampie e minuziose, anche in descrizioni antiche, le notizie anatomo-patologiche specialmente macroscopiche dei casi di malformazione renale, non risulta dalla letteratura che i casi di nefropatie mediche in tali malformazioni abbiano avuto uno studio clinico adeguato e non si trovano di queste forme morbose che scarse e frammentarie notizie.

Ho posto i due casi seguenti sotto il nome di rene unico congenito, come per casi simili hanno fatto per brevità altri autori, benchè dal lato rigorosamente anatomico non si tratti, come si vedrà, di assenza ma di tale malformazione e stato rudimentario di uno dei reni per cui esso manca congenitamente di sostanza parenchimatosa funzionante e si può quindi considerare assente. Questi due casi di nefrite grave in tali forme di rene unico hanno potuto essere studiati

accuratamente in Clinica e li descrivo per consiglio del mio illustre maestro prof. Ferdinando Micheli.

Nel primo caso si tratta di un giovane (G. L.) di anni 17, impiegato. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. L'ammalato nacque a termine ed ebbe deambulazione e dentizione in epoca normale. Al quattordicesimo anno sofferse di una forma esantematica a tipo scarlattiniforme, assai lieve, tanto che guarì in pochi giorni. L'ammalato afferma che da questa malattia non residuò alcun disturbo ed in particolare non osservò che le urine avessero mai assunto un colorito rosso bruno o avessero variato fortemente nella quantità giornaliera. Neppure i parenti si accorsero mai di un cambiamento intervenuto nelle condizioni fisiche dell'ammalato; riferiscono solo che fin dall'età di sei, sette anni il ragazzo andava soggetto a turbe digestive la cui origine sfuggiva a qualsiasi spiegazione; accusava spesso sete più intensa dell'ordinario ed aveva periodi d'irrequietezza: l'appetito tuttavia era per lo più buono.

L'inizio della malattia per cui l'ammalato si è fatto ricoverare in Clinica è difficilmente precisabile. Da circa un anno, cioè dal marzo 1922, l'ammalato ha incominciato a notare che nel correre viene colto da dolori assai vivi alle articolazioni degli arti inferiori che lo obbligano a fermarsi, più tardi ha anche notato facile stancabilità, affanno di respiro e cardiopalmo, però di modica intensità. Nell'ottobre 1922 cominciò ad essere molestato da tosse insistente con escreato abbondante mucoso, senza febbre e nel novembre, mentre perdurava la tosse, notò un lieve ma crescente senso di astenia generale anche in riposo. Nel novembre 1922, notò per la prima volta lievi edemi prima al volto e poi diffusi al dorso, alle coscie ed agli arti inferiori; da tale epoca cominciò anche ad andar soggetto facilmente a nausea ed a vomito talora dopo i pasti e talora a digiuno. Fu visitato allora da un medico; fu riscontrato che le urine erano emesse nella quantità di 1500 cmc. al giorno e contenevano il 5 per mille d'albumina. Ricoverato all'ospedale del suo paese ebbe da prima un fugace miglioramento e potè alzarsi e riprendere le sue occupazioni; ma nel marzo 1923, essendo divenuto continuo il senso di astenia e, pur senza mai che si constatasse una modificazione della quantità giornaliera e dell'aspetto dell'urina, essendo divenuti frequenti gli accessi di vomito, chiese il ricovero nella Clinica Medica Generale dove entra il 30 marzo 1923.

All'esame obbiettivo l'ammalato presenta uno sviluppo somatico proporzionato alla sua età. Colpisce a prima vista l'aspetto particolare del viso che appare tondeggiante, profondamente pallido, con le palpebre a volte leggermente edematose, altre volte con le fosse sotto orbitarie profondamente incavate. Comprimendo col dito sulla pelle del viso in corrispondenza dei pomelli e delle fosse sottoorbitarie non appare alcun infossamento in corrispondenza del punto di pressione. Si apprezza però distintamente una manifesta succulenza ed inelasticità della cute e del tessuto sottocutaneo; i medesimi fatti si osservano meno accentuati su tutta la superficie del corpo. L'ammalato non accusa disturbo alcuno tranne un lieve grado di pesantezza al capo dopo i pasti, non si nota sonnolenza oltre l'ordinario; non disturbi visivi. L'ammalato risponde chiaramente alle domande e si mostra ragionevolmente preocupato del proprio stato di salute. Il polso è ritmico, regolare, non teso, frequenza=68; il respiro è normale=16; l'am. è apiretico. Il capo ha una conformazione regolare; le pupille sono uguali e reagiscono bene alla luce ed all'accomodazione; la lingua è umida, il faringe lievemente arrossato. Al collo si nota un discreto sviluppo dei lobi tiroidei che appaiono tumefatti e di consistenza pastosa. L'esame dell'apparato respiratorio è negativo. L'urto della punta del cuore si palpa valido nel quinto spazio intercostale sulla linea emiclaveare; l'area di ottusità relativa arriva in alto alla terza costa, a destra appena all'esterno della marginale destra dello sterno, a sinistra sull'emiclaveare; all'ascoltazione alla punta il primo tono è piuttosto vibrato, seguito da un lieve soffio dolce a carattere inorganico; il secondo tono non è accentuato. L'addome è piuttosto espanso, tratta-

bile, indolente, con suono di percussione chiaro-timpanico; il fegato e la milza sono in limiti normali. Nulla a carico del sistema nervoso.

L'esame ematologico dà: emometria 45; globuli rossi 4.070.000; globuli bianchi 10.230; valore globulare 0.56.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 56 %; polinucleati eosinofili 1 %; linfociti 40 %; monociti 3 %.

La reazione di Wassermann sul siero di sangue risulta negativa.

All'esame radioscopico la trasparenza toracica è normale. La grandezza dell'ombra cardiaca è aumentata leggermente in tutti i suoi diametri: la punta del cuore è tondeggiante; l'ombra dei grossi vasi di grandezza e forma normale. Dall'ortodiagramma risulta un aumento modico di tutti i diametri del cuore.

L'esame delle urine dà i seguenti risultati:

Colore giallo-chiaro; aspetto limpido; reazione mediocremente acida; densità 1011; albumina 2,3 per mille; urobilina assente.

Sedimento urinario scarsissimo, costituito di globuli bianchi in discreto numero, qualche globulo rosso, rari cilindri granulosi.

La pressione arteriosa misurata col bracciale Riva-Rocci è: massima 110 mm. Hg; minima (ascoltatoria) 70 mm. Hg.

Reperto oftalmoscopico normale.

Durante i due mesi di degenza in clinica, nè i caratteri dell'urina nè la pressione arteriosa variarono sensibilmente. La quantità d'urina oscillò fra 900-1200-1600 cmc.

La prova della diluizione eseguita il giorno 3 aprile, stando l'ammalato sempre a letto, per evitare ogni influenza di deficenza circolatoria, dimostrò una mancanza pressochè assoluta del potere di diluizione, non verificandosi nessun apprezzabile abbassamento della densità e risultò pure una tendenza alla ritenzione d'acqua:

Ore 7: urine densità 1012, somministrazione di un litro d'acqua; ore 8: urine quantità 180, densità 1012; ore 9: urine quantità 120, densità 1011; ore 10: urine quantità 110, densità 1010; ore 11: urine quantità 115, densità 1011. — Totale quantità 525.

La prova della concentrazione eseguita il giorno 8 aprile con la somministrazione di pasti asciutti fece riscontrare l'assenza del potere di concentrazione, dimostrata sia dal persistere di quantità orarie d'urina pressochè uguali al solito, sia dal minimo inalzamento del peso specifico dell'urina:

Ore 11: urine densità 1012, pasto asciutto; ore 13: urine quantità 115, densità 1014; ore 15: urine quantità 136, densità 1014, pasto asciutto; ore 17: urine quantità 144, densità 1014; ore 19: urine quantità 140, densità 1014.

Nel primo mese della sua degenza in clinica l'ammalato non presentò grandi modificazioni dei suoi sintomi clinici: la temperatura normale, il respiro regolare, il peso corporeo oscillante fra Kg. 46,300 e 44. Verso la metà del maggio cioè del secondo mese di sua degenza, l'ammalato, malgrado fosse tenuto ad una dieta ipoclorurata, priva di albumine animali ed assai povera di albumine vegetali, alternata anche a qualche giorno di dieta idrica, incominciò ad avere disappetenza quasi continua, frequente senso di nausea e vomito, cefalea, sonnolenza dapprima saltuaria e poi continua. La diuresi si fece irregolare per quantità e complessivamente scarsa, senza che l'urina mutasse i suoi caratteri. L'ammalato fu sottoposto replicatamente a salasso ed a ipodermoclisi e rettoclisi di siero glucosato, non ottenendosi però che assai fugaci miglioramenti dei sintomi clinici che non riuscirono ad arrestare il progressivo peggioramento delle condizioni dell'ammalato. Il giorno 3 giugno l'ammalato morì dopo tre giorni di sonnolenza, vomito continuo, bradipnea alternata a periodi di respiro di Cheine-Stokes, riflessi pupillari torpidi e tendinei debolissimi e dopo aver presentato anche transitori fenomeni di ritenzione urinaria vescicale, contrazioni muscolari tonico-cloniche agli arti ed emorragie gengivali.

Nel periodo di degenza l'esame quantitativo delle urine e l'esame chimico del siero diede i seguenti risultati:

DATA	URINE					SIERO				
	Quantità	Densità	Urea gr. ‰	Na Cl gr. ‰	Ind.e Criosc.°	Refrattometria (Scala)	Azoto in coagulabile mmgr. %	Azoto ureico mmgr. %	N Cl gr. %	Ind.e Criosc.°
29-3-23	800	1011	7.23	3.91	—	49 0	165	—	0.671	—
10-4-23	1600	1012	9.12	3.86	—	49.0	162	—	0.679	—
11-4-23	1500	1011	7.23	3.91	—	49.1	171	—	0.657	—
24-4-23	1250	1011	8.50	1.69	0.68	48.5	166	111	0.631	0.65
23-5-23	1500	1012	—	—	—	50.0	169	—	0.684	—
1-6-23.	—	—	—	—	—	—	244	—	—	—
3-6-23.	—	—	—	—	—	—	309	—	—	—

All'autopsia si riscontra:

Torace. — Area pericardica in limiti e posizione regolare. Pericardio liscio, umido. Cuore un po' ingrandito di volume per ipertrofia moderata del ventricolo sinistro, specialmente dei suoi muscoli papillari; pesa gr. 315. Integro l'endocardio e gli apparati valvolari. Aorta e apparato arterioso leggermente ipoplasico. Nei polmoni si trovano numerose chiazze di sangue aspirato specialmente alle basi.

Residui abbondanti di timo.

Addome. — Non si trova liquido; peritoneo integro, anse intestinali moderatamente distese da gas. Milza indifferente. Fegato regolare di volume e di forma, leggermente torbido il parenchima.

Rene sinistro: assai ridotto di volume, pesa gr. 106. La superfice è molto ineguale per la presenza di depressioni profonde a tutto lo spessore dell'organo che hanno aspetto non cicatriziale ma piuttosto di alterazioni di prima formazione; la superfice delle parti interposte è liscia o leggermente ineguale. La consistenza è molto aumentata. Sulla superficie di taglio la corticale è disegualmente alta, in qualche zona più del normale, di colorito pallido, qua e là opaco e altrove molto compatta e lucida. Anche la midollare è pallida. Specialmente alta è la corticale al polo inferiore.

Rene destro: è tutto trasformato in un gruppo di cisti di varia grandezza, da una nocciuola ad una noce e più. Non si riscontra traccia visibile di parenchima renale. Pelvi renale moderatamente distesa. Si trova per tre cm. circa distante dal bacinetto una atresia totale dell'uretere il cui tratto sottostante è piccolo rispetto al sinistro, ma ha lume pervio. L'arteria renale si presenta fortemente ipoplasica, ha pareti sottili e lume ristretto. Il rene destro pesa gr. 144.

Le capsule surrenali non sono alterate nel volume e nell'aspetto. Il loro peso complessivo è di gr. 9.5.

Nello stomaco e nell'intestino contenuto sanguinolento. Non lesioni infiammatorie o necrotiche. L'apparato genitale non presenta anomalie ma è piuttosto ipoplasico.

All'esame istologico del rene sinistro, nella corticale si riscontra che i glomeruli sono quasi tutti colpiti da alterazioni atrofiche: aumento di sostanza collagena tra le anse, in parte ialina, elementi connettivi tra i capillari, retrazione del glomerulo: nei glomeruli meglio conservati trovasi molto aumentato il numero dei nuclei. Fenomeni degenerativi non proliferativi dell'epitelio capsulare: in qualche glomerulo aderenza del glomerulo alla capsula con parziale obbliterazione; lo spazio glomerulo-capsulare è generalmente libero, alquanto ampio, senza essudato. Il connettivo interstiziale. molto aumentato è in certe zone prevalente, scleroso ed ivi i tubuli sono fortemente atrofici afflosciati, senza lume. In altre zone il connettivo è meno denso e fortemente vascolarizzato e

i canalicoli sono generalmente dilatati con epitelio basso quasi appiattito e contengono una sostanza coagulata, scarsi globuli rossi ed epitelii desquamati; la dilatazione si estende in tutto il decorso dei tubuli contorti e dei retti. Quà e là scarsi infiltrati parvicellulari. Non alterazioni dei piccoli vasi.

L'esame istologico delle capsule surrenali da reperto normale sia riguardo i granuli lipoidi della zona media corticale sia riguardo le cellule cromaffini della midollare.

Nel secondo caso si tratta di una giovane donna di 28 anni, tessitrice, che nulla presenta di notevole nell'anamnesi famigliare. Nata da parto fisiologico, ebbe allattamento materno. Non risulta che abbia sofferto di malattie esantematiche ed in particolare di scarlattina. Sposata a 27 anni, ebbe mestruazioni sempre regolari. I parenti assicurano che l'ammalata ha goduto sempre buona salute pur essendo sempre leggermente pallida. Quando l'ammalata entra in clinica i suoi disturbi datano solo da meno di un mese. Ai primi del novembre 1923 l'ammalata sofferse di cefalea intensa per due o tre giorni; poi stette discretamente bene fin verso il 10 novembre, ma in quest'epoca cominciò ad avere vomiti alimentari frequenti e, cessati dopo due o tre giorni i vomiti, l'ammalata cominciò ad accusare profonda anoressia, debolezza crescente e notevole diminuzione della vista. Quando l'ammalata entra in clinica il 28 novembre 1923, ha pure da qualche giorno cardiopalmo e senso di oppressione al torace che le fanno tenere la posizione ortopnoica e presenta ad intervalli irregolari, brevi contrazioni tonico-cloniche alle mani ed alle braccia accompagnate da un senso di dolore puntorio alla regione sternale. Non notò mai per il passato modificazioni della quantità, dell'aspetto e del colorito dell'urina che sarebbe sempre stata limpida e chiara; solo da qualche giorno, in relazione ai maggiori disturbi soggettivi, l'urina era divenuta scarsa, torbida e di colorito scuro. Non presentò mai edemi. Non iniziò nessuna cura, ritenendo i parenti che gli strani sintomi presentati dall'ammalata derivassero da fenomeni funzionali nervosi senza importanza!

All'esame obbiettivo l'ammalata risulta in condizioni generali assai gravi. Ha un aspetto molto sofferente e benchè l'ammalata cerchi di tenersi nella posizione ortopnoica, il decubito è piuttosto abbandonato. La conformazione scheletrica è a tipo longilineo, lo stato di nutrizione scadente ed esiste un notevole pallore della cute e delle mucose. La dispnea è intensa: il respiro frequente (36), irregolare, senza presentare tipi caratteristici. Il polso, di frequenza 80, è regolare per ritmo e abbastanza valido in confronto all'aspetto di estrema astenia che presenta l'ammalata. La temperatura è subfebbrile. La coscienza è integra e l'ammalata si lagna continuamente dell'oppressione toracica e di un senso penosissimo di mancamento totale delle forze. Le pupille reagiscono pigramente. La lingua è piuttosto asciutta. Il respiro è a tipo costale superiore. Anteriormente, suono plessico toracico chiaro leggermente timpanico e respiro aspro. Posteriormente esiste un evidente smorzamento delle basi specie a sinistra con diminuzione del fremito vocale tattile; il respiro è aspro in alto, scarso alle basi, con carattere bronchiale dolce alla base di sinistra e accompagnato bilateralmente da rumori di sfregamento pleurico. Il cuore risulta ingrandito: l'urto della punta si vede diffuso nel VI spazio intercostale leggermente all'esterno dell'emiclaveare; l'impulso è forte e sollevante; non fremiti, talora si percepisce con la mano il secondo tono; il limite superiore dell'ottusità assoluta è alla terza costa ed il limite destro alla mediana sternale; all'ascoltazione alla punta il primo tono è forte e leggermente impuro: portandosi in alto, presso il margine sternale della terza e quarta costa di sinistra, si ascolta un rumore rude superficiale che aumenta d'intensità facendo pressione con lo stetoscopio, non sincrono con le rivoluzioni cardiache: sui focolai della base questo rumore scompare, ivi si sentono i due toni un po' diffusi.

Durante la brevissima degenza in Clinica, l'ammalata non emise che pochi cmc. di urina di aspetto torbido; colorito rosso mattone; densità 1010; reazione leggermente alcalina; albumina 2 ‰; glucosio assente; urobilina tracce; pigmenti biliari assenti.

Il sedimento di centrifugazione non è molto abbondante; è costituito da discreta quantità di globuli bianchi, globuli rossi e cellule epiteliari piccole e grandi e da qualche cilindro ialino, granuloso e misto.

La pressione arteriosa è: massima 190, minima 125 (ascoltatoria), misurate col bracciale Riva-Rocci.

L'esame chimico del siero diede i seguenti risultati: refrattometria (scala) 57.0; azoto incoagulabile mmgr. 202 %; NaCl gr. 0,544 %.

La temperatura si mantenne subfebbrile. Furono praticati salasso e ipodermoclisi di soluzione isotonica glucosata, applicazioni calde rivulsive al torace oltre a numerose iniezioni eccitanti. Le condizioni dell'ammalata sollevate alquanto subito dopo l'intervento terapeutico, poi andarono progressivamente riaggravandosi e l'ammalata venne a morte con oppressione di respiro sempre più intensa ventiquattr'ore dopo il suo ingresso in clinica.

Reperto anatomo-patologico. — Non edemi. Nella cavità toracica sinistra trovansi circa 500 cmc. di liquido limpido, giallo-chiaro. Aderenze pleuriche facilmente staccabili a destra. Polmone di destra: ipostasi alla base; edema acuto diffuso in tutti i lobi. Idem polmone di sinistra all'ilo del quale esiste una ghiandola grossa come un fagiuolo calcificata.

Cuore. — Area pericardica ingrandita. Il sacco pericardico contiene circa 20 cmc. di liquido torbido. Il pericardio viscerale è coperto quasi totalmente da una membrana fibrinosa che aderisce in qualche punto lassamente al pericardio parietale. Qualche placca grande come un centesimo, bianchiccia, poco profonda, sulla parete inferiore del pericardio viscerale. Il cuore è discretamente ingrandito. La punta è formata dal ventricolo sinistro la cui parete è evidentemente ispessita. Endocardio e apparati valvolari integri. Miocardio macroscopicamente normale.

Reni. — Il rene di destra è costituito da un piccolo corpo lungo 4 cm., largo 2 cm. ed alto 1/2 cm., a superfice esterna regolare, liscia, ed occupato all'interno da una cavità contenente un liquido giallo-chiaro, limpido; le pareti hanno 2-3 millimetri di spessore; esiste un rudimento di uretere; non esiste l'arteria renale corrispondente. Il peso è di grammi 50.

Il rene di sinistra è di volume inferiore alla norma. La superfice esterna presenta numerose ed irregolari insenature. La capsula non è svolgibile e traendola si staccano parti di tessuto. Il rene è molto duro al taglio e sulla superfice di sezione non è più riconoscibile la distribuzione delle sostanze del parenchima renale che appare pressochè totalmente sostituito da tessuto bianco compatto e lucido. Esiste quà e là qualche piccola zona di tessuto parenchimatoso che si presenta di aspetto torbido. Peso del rene grammi 150.

L'utero presenta una malformazione essendo molto allungato a forma cilindro-conica (lunghezza totale cm. 12, larghezza massima cm. 4, grossezza massima cm. 1.7). L'estremità dell'utero si continua con la tuba e l'ovaio di sinistra mentre la tuba e l'ovaio di destra sono rudimentali. La cavità uterina contiene un piccolo coagulo. Nell'ovaio di sinistra si riscontrano due emorragie follicolari.

Esame istologico. - Rene destro. — All'esame istologico della parete, spessa circa 2 mm. della piccola cisti che sostituisce il rene di destra, si riscontra che tale parete è costituita di una parte esterna, sottile, di sostanza connettivale scarsa di nuclei e di una zona più ampia interna nella quale si distinguono formazioni canalicolari a lume piuttosto ampio e formazioni cistiche disposte abbastanza regolarmente, rivestite da epitelio cubico; il connettivo interposto è abbondante e ricco di nuclei; non traccia di formazioni glomerulari.

Rene sinistro. — La maggior parte dei glomeruli è in vario stadio di atrofia: molti ridotti a bottoni di sostanza connettivale ialina, quasi priva di nuclei, disposta concentricamente; altri con struttura che ricorda più o meno le anse glomerulari che sono in varia misura retratte, ialinizzate e trasformate in sostanza connettivale. In qualche punto trovansi in corrispondenza di glomeruli meglio conservati una certa abbondanza di cellule epiteliali della capsula, disposte in più strati che ne obbliterano in parte il lume capsulare. Rari sono i glomeruli ancora discretamente conservati: in qualcuno si osserva un abnorme aumento del numero dei nuclei, e qualche emazia nello spazio capsulare. Con-

nettivo interstiziale molto aumentato, assai irregolarmente ma ovunque, piuttosto scleroso; larghe zone in cui non sono più riconoscibili i resti dei glomeruli e dei tubuli si alternano a piccole zone in cui i tubuli sono di grandezza normale o dilatati, rivestiti da epitelio piuttosto basso. Nell'interno dei tubuli: sostanza coagulata, epiteli desquamati e globuli rossi. Quà e là notevoli infiltrati parvicellulari. Qualche piccolo vaso con parete assai ispessita e lume obliterato; nei medii vasi arteriosi frequente ispessimento di vario grado dell'intima e della media.

***

Il primo dei due casi offre parecchi punti interessanti e più che tutto la gravità della forma senza inizio determinato unita alla mancanza di un quadro clinico completo che potesse a prima vista far ascrivere la varietà morbosa ad un gruppo ben definito di nefriti.

La quantità d'urina era pressochè normale e mancava una netta ipertensione arteriosa; ora appunto la poliuria e l'ipertensione, secondo tutti gli autori moderni (Vohlard, Strauss, Lichtwitz) sono certamente i segni più preziosi dell'evolversi in sclerosi delle glomerulo nefriti acute. Tali sintomi però possono essere variamente manifesti nei singoli casi e forse in nessun ramo della patologia come nelle nefriti vi sono ammalati e non malattie, decorrendo le singole forme con l'associazione e specialmente con l'intensità più svariate dei sintomi (Siebeck). La poliuria nel nostro caso mancava, sia per il regime dietetico ridotto col quale l'amm. era tenuto, sia specialmente perchè esisteva una predisposizione alla ritenzione d'acqua denunciata dal comportamento della prova di diluizione.

Gioverà in proposito fare queste brevi considerazioni riguardo al ricambio dell'azoto. L'urina dell'ammalato conteneva, come abbiamo visto, quantità del 7,2-9,1 ‰ di urea e giornalmente l'ammalato veniva ad eliminare dai 6 ai 12 gr. circa d'urea, ciò che corrisponde ad un consumo di circa 20-40 gr. d'albumina. Se si tiene poi conto dell'eminazione di scorie azotate per altre vie (intestino, stomaco, cute), vie che in condizioni fisiologiche sono di poco conto, ma possono negli uremici con vomito e diarrea acquistare una certa importanza, si arriva a cifre di scorie azotate eliminate che corrispondono al consumo di albumina che l'amm. probabilmente poteva avere per le misure dietetiche adottate tenendo conto che nei nefritici azotemici il ricambio basale può essere diminuito. Così, anche urinando in quantità normale e malgrado l'urina avesse densità poco elevata e non contenesse che quantità basse d'urea, l'amm. riusciva per un certo periodo presumibilmente ad eliminare pressochè tutta l'urea dell'albumina del consumo organico, che come abbiamo detto, per la cura dietetica a base di idrati di carbonio istituita, era stato ridotto al minimo. Ad una maggiore somministrazione di albumine il rene dell'amm. non avrebbe potuto reagire nè con un aumento del peso specifico dell'urina nè con un aumento della diuresi e presumibilmente le scorie azotate prodottesi in più si sarebbero accumulate nel sangue e nei tessuti aumentando la ritenzione. Il progressivo aggravarsi delle lesioni renali e l'oliguria spiegano poi naturalmente lo stabilirsi di un'uremia rapidamente progressiva negli ultimi giorni. Indubbiamente la questione dell'uremia non è così semplice ma anche queste considerazioni possono dare delle spiegazioni.

Quanto al mancare dell'ipertensione, il segno più prezioso secondo Vohlard dell'evoluzione in rene grinzo secondario, bisogna riconoscere che tale segno non mancava completamente. Già la giovane età del soggetto comportava una pressione arteriosa nel riposo a letto probabilmente inferiore a quella di 110-115 replicatamente riscontrata. Il prof. Micheli fece eseguire l'esame radioscopico che potè rilevare un arrotondamento della punta del cuore e l'ortodiagramma che dimostrò un lieve ma certo aumento del volume del cuore confermato poi dal reperto d'autopsia. Ora tali segni cardiaci sono più sicuri e più preziosi di una ipertensione riscontrata con lo sfigmomanometro, perchè dimostrano veramente la conseguenza di uno stato permanente di sovralavoro cardiaco dovuto alle difficoltà di circolo caratteristiche della sclerosi renale. Il prof. Micheli fece ricercare anche la pressione dopo aver fatto alzare per due ore l'ammalato e si riscontrò un netto benchè modico aumento:

Ore 15: Pressione massima 115, minima 65.

L'ammalato sta alzato per due ore.

Ore 17: Pressione massima 128, minima 70.

Nel nostro caso la forma era diffusa e non lieve e non esistevano quelle altre condizioni (febbre, astenia cardiaca o vasale da grave infezione o intossicazione) che possono spiegare secondo Vohlard la mancanza o la poca evidenza dell'ipertensione. Forse in casi come il nostro è giusto pensare a fattori costituzionali concomitanti più che a particolarità della lesione renale, benchè a volte la speciale costituzione sia difficilmente dimostrabile, non essendo rilevabile che dalla modalità di sviluppo del sintomo in questione. Nel nostro caso l'ammalato, pur presentando un lieve aumento di volume della tiroide, una linfocitosi nel sangue, un valore basso di glicemia a digiunò e notevole persistenza del timo (dimostrata all'autopsia); non presentava però speciali segni d'iposurrenalismo o di distrofia ghiandolare che potessero spiegare con un chiaro meccanismo endocrino la particolare poca evidenza del sintomo ipertensione. Le surrenali, come abbiamo visto, erano di peso e volume normale e non presentavano neppure alterazioni istologiche. Se è certo però che esistono dei rapporti tra le note degenerative renali e le note degenerative cardiovascolari (Bauer), può essere facile, considerando queste relazioni, darsi ragione della scarsa reazione cardiovascolare in un soggetto che presentava malformazioni così evidenti dell'apparato renale.

I casi anomali sono quelli che possono illuminare questioni di rapporti patogenetici controversi. È noto che si discute molto ancora sulla relazione che hanno tra loro l'ipertensione e la poliuria nei nefritici. Secondo varii autori la poliuria nei nefritici sarebbe la conseguenza dell'ipertensione e mancando o diminuendo l'ipertensione mancherebbe o diminuirebbe la poliuria (1). Cer-

(1) Non pochi fatti stanno contro a questa teoria e cioè: Primo, l'esistenza in svariate forme morbose di gradi estremi di poliuria senza ipertensione e di ipertensioni notevolissime di varia natura senza poliuria. Secondo, il fatto che abitualmente nei nefritici che diventano ipertensivi e poliurici, l'ipertensione può precedere di qualche tempo la poliuria. Terzo, il fatto ch'è stata, pare, osservata, anche in forme di nefrosclerosi, l'esistenza di poliuria senza ipertensione e viceversa (Siebeck, Diena).

tamente i casi come il nostro di nefrosclerosi secondaria grave senza poliuria e senza ipertensione grossolanamente apprezzabile parlerebbero, se non per la dipendenza di uno dall'altro di questi due sintomi, però per qualche loro comune rapporto.

Nel secondo caso è notevole la particolarità del decorso clinico, senza dati sull'inizio della malattia, senza traccia di edemi, con assenza per molto tempo di disturbi generali soggettivi i quali datavano solo da pochissimo tempo: esisteva qui fino all'ultimo un mirabile adattamento dell'organismo.

A proposito della mancanza di edemi, è noto che, benchè non frequentemente, anche le nefrosclerosi secondarie possono avere un decorso fino all'uremia senza edemi, benchè invero l'assenza di edemi sia molto più propria per il rene grinzo genuino. Nel nostro caso non esistevano neppure dati d'idremia ed è ancora notevole il fatto che, pur non essendovi tracce di edema periferico, esistevano tuttavia versamento nelle cavità pleuriche ed edema polmonare ciò che fa pensare che in questi due fenomeni sia stata essenzialmente in gioco una stasi locale da astenia del ventricolo sinistro.

All'esame chimico del sangue è degno di nota il valore del cloruro sodico che dimostra una quantità inferiore alla norma, dato che questa, secondo la generalità degli autori, sia da porsi fra gr. 0,56 e gr. 0.60 in 100 cmc. di siero col metodo da noi usato (Vohlard, Diena). Tale reperto d'ipocloremia fu da me notato altre volte negli aggravamenti improvvisi degli uremici ed è verosimilmente da ascriversi o ad un passaggio di cloruro di sodio nei tessuti insieme ad un trasudamento di liquido od a richiamo di cloro nei globuli rossi col meccanismo che si verifica talora nei cardiopatici per l'anossiemia (Vohlard, Hamburger).

***

Riferendoci al reperto anatomo-patologico dei nostri due casi giova ricordare che l'aplasia e l'ipoplasia spiccata unilaterale del rene, la cui importanza si è resa sempre maggiore con lo sviluppo della moderna chirurgia renale, sono considerate reperti rari dagli anatomo-patologi ed i singoli casi, come reperti d'autopsia o reperti chirurgici o frutto dei moderni mezzi d'indagine urologica, sono stati spesso oggetto di comunicazioni anche perchè ciascun caso presenta qualche particolarità anatomica interessante per l'embriologia (Kauffmann, Sternberg), particolarità di cui non sono privi neppure i casi presenti. Secher traendo la statistica su complessive 35.000 autopsie di varii autori, trova una frequenza dell'aplasia o ipoplasia spiccata unilaterale del rene dell'uno per 1164 autopsie. Risulta dalle statistiche che l'aplasia e l'ipoplasia renale sono più frequenti nell'uomo che nella donna e più frequenti a sinistra che non a destra. Nei nostri due casi si tratta di ipoplasia di destra.

All'aplasia di un rene concomita sempre la mancanza dell'arteria renale corrispondente e la mancanza o lo stato rudimentale dell'uretere. Ai varii gradi d'ipoplasia concomitano varii gradi d'ipoplasia dell'arteria renale e dell'uretere corrispondente. Quanto ai diretti rapporti fra ipoplasia ed aplasia del

rene ed ipoplasia ed aplasia dell'arteria renale, benchè la maggior parte degli autori ritenga che la deficenza vascolare, se non primitiva, sia per lo meno associata per un'anomalia concomitante di sviluppo, non manca qualche anatomico che ritiene che lo scarso sviluppo dell'arteria renale non sia che conseguenza del mancato sviluppo renale («un organ a l'arter qu'il mérite» Apert).

D'altra parte un reperto grossolanamente simile all'aplasia, cioè un'atrofia del rene, può seguire ad una stenosi o ad atresia dell'uretere da mancato sviluppo o da infiammazione endouterina dell'uretere stesso; al restringimento ureterale segue in questi casi l'idronefrosi e se ciò si verifica in un periodo precoce di sviluppo, segue l'atrofia totale del rene (Rumpel, Bevacqua, Peugniez). Secondo le moderne concezioni, le descrizioni di molti dei casi riferiti dai vecchi autori risultano incomplete in riguardo alla differenziazione tra aplasia ed atrofia renale, mancando in molti casi notizie dei vasi e dell'uretere del rene dichiarato aplasico. D'altra parte nel gruppo delle cosidette atrofie congenite sono state indubbiamente incluse delle aplasie od ipoplasie perchè non si può mai escludere nei singoli casi che oltre ai fatti atrofici secondari vi siano alterazioni di sviluppo da malformazioni concomitanti (Papin).

L'anomalia è associata spesso a malformzioni vescicali o genitali, come nel secondo dei nostri casi e tale associazione è spiegata dagli stretti rapporti che intercedono tra il dotto di Muller ed il dotto renale primitivo (Peter, Eismayer). Nella donna partecipa all'aplasia più facilmente, insieme al rene, l'utero e la tuba, come nel nostro caso in cui esisteva l'utero unicorne; l'ovaio e la vagina spesso sono di forma e volume normale; anche nell'uomo il testicolo ed il pene sono più raramente colpiti che il deferente. Le surrenali furono trovate partecipare alla malformazione solo nel 25% dei casi (Secher); in entrambi i nostri, come abbiamo visto, non presentavano alterazioni.

Quanto alla degenerazione policistica, ch'era presente insieme alla mancanza di tessuto renale nel primo dei nostri casi, associazione già descritta in un caso da Schäfer, è noto che per spiegare la formazione delle cisti vi è la teoria infiammatoria, la teoria neoplastica e la teoria della malformazione congenita: secondo quest'ultima, la porzione midollare renale del dotto renale primitivo non si salderebbe bene con la porzione corticale. Nell'interpretazione dei reperti anche istologici è spesso difficile stabilire se si tratta di un'anomalia di sviluppo o di un fatto acquisito ed è talora questione di opinioni personali. Sta però il fatto che tali malformazioni cistiche sono spesso ereditarie e si associano anche frequentemente a cisti del fegato (Chevassu, Demel).

Nel nostro primo caso, come abbiamo visto, alle piccole formazioni cistiche era associata un'assoluta mancanza del parenchima renale, una spiccata ipoplasia dell'arteria renale, un'atresia ureterale con caratteri di ipoplasia congenita dell'uretere ed una lobulazione fetale dell'altro rene, ed il caso anatomo-patologico è favorevole alla conclusione che tutto, anche la degenerazione policistica, siano da imputarsi ad una malformazione congenita. Nel secondo caso la spiccatissima ipoplasia renale con mancanza completa di tessuto funzionante, associata all'aplasia dell'arteria renale ed al reperto dell'anomalia uterina parlano pure nettamente per la malformazione congenita.

* * *

La nefrite grave nel rene unico congenito, mette in discussione essenzialmente due questioni: quella della predisposizione alla nefropatia ed al decorso grave della nefropatia dovuta alla malformazione in sè e per sè, come segno degenerativo di un organo e quella della predisposizione che risulta dal superlavoro che l'organo renale deve eseguire essendo ridotta la sostanza funzionante.

Il problema dei rapporti tra la preesistente malformazione del rene e lo sviluppo o il decorso speciale delle malattie renali rientra in un più vasto problema di patologia generale che ha il suo riscontro in tutti gli organi e in tutti i gruppi di malattie (Bauer). Le malformazioni congenite, anche facendo astrazione dalla riduzione di parenchima funzionale, come i reni sopranumerari, il raddoppiamento dei bacinetti e degli ureteri, la persistenza delle lobulazioni fetali, la posizione abnorme degli organi, depongono sempre per un fatto degenerativo e si ritiene che favoriscano l'insediarsi di processi morbosi nell'organo. La vulnerabilità di un dato organo agli agenti morbosi esogeni ed endogeni si ritiene che non possa essere senz'altro la conseguenza della malformazione anatomica, ma sia essenzialmente un fenomeno di mancata difesa biologica umorale generale e istologica locale dell'organo che ammala (Viola, Pende, Bauer); è ammesso tuttavia che alla malformazione anatomica sia frequentissimamente associata tale deficenza di difesa biologica e specialmente quella locale del tessuto. Diminuzione di difesa biologica e malformazione, però, possono associarsi con intensità svariata ed anche esistere da sole.

Che le malformazioni anatomiche, tuttavia, abbiano una certa importanza nello sviluppo delle nefriti, pure all'infuori della difesa biologica generale, è denunciato anche dall'insorgere delle nefriti unilaterali che sono forse più frequenti di quanto comunemente si creda, perchè comunemente la diagnosi di nefrite unilaterale viene posta solo se per qualche ragione il nefropatico passa in sezioni chirurgiche urologiche e si eseguiscono su di esso la cistoscopia ed il cateterismo degli ureteri od anche un intervento chirurgico (Rathburn). Anche le nefriti unilaterali in rene congenitalmente ectopico (Girard) possono rappresentare esempi di predisposizione probabilmente da pure cause anatomiche.

Quanto alla riduzione del parenchima come fattore di predisposizione, essa viene frequentemente in giuoco nelle malformazioni, ma è spesso di difficile valutazione quantitativa. Alla malformazione corrisponde generalmente una diminuzione del tessuto funzionante e la parte di tessuto che esiste deve sovraccaricarsi di tutto il lavoro che dal rene esigono i bisogni dell'organismo: la predisposizione ad ammalare dovuta a tale sovracarico di lavoro rientra pure in una questione generale di patologia che ha riferimento in tutti gli apparati dell'organismo e che riguardo alle malattie renali acquista un grandissimo interesse, non solo per le nefropatie nel rene unico congenito, ma per i nefrectomizzati e per tutti i nefropatici in genere, nei quali una parte del parenchima renale è andato distrutto: la sola distruzione di una parte del parenchima in questi ultimi creerebbe una predisposizione ad ammalare della parte del rene

rimasta sana che deve sottostare ad un maggiore lavoro, stabilendosi così un circuito morboso, non ultima causa del progressivo aggravamento.

Vengono naturalmente in discussione a questo proposito tutte le osservazioni e gli studi che riguardano l'aumento di volume di compenso del rene rimasto, perchè, come si sa, tanto nell'aplasia congenita di un rene, quanto dopo la nefrectomia il rene rimasto aumenta di volume. Ma riguardo a questo aumento di volume siamo lungi dall'avere dei dati precisi e costanti. Già, malgrado numerose osservazioni, si può dire ch'è ancora controversa la questione se l'aumento è dovuto ad iperplasia o ipertrofia. Per citare solo alcuni autori che studiarono reperti anatomici umani, Beumer crede si tratti di un'iperplasia; Pearl, Lichtstern, Guttmann prima di un'iperplasia alla quale, divenuta poi insufficente ai bisogni, si aggiungerebbe un'ipertrofia; Eckard coi dati di esperienze sugli animali, ritiene che non si possano più formare glomeruli dopo la nascita, quando lo sviluppo renale è completo, e che l'aumento del rene unico sia solo dovuto ad un'ipertrofia degli elementi esistenti, pur non avendo potuto decidere la questione in riguardo agli epitelii dei tubuli.

L'aumento di volume del rene rimasto è stato riscontrato variabile tanto nei nefrectomizzati quanto nei reni unici congeniti; difficilmente però la sostanza funzionante arriva ad essere uguale in peso al doppio del rene normale. Nell'iperplasia e ipertrofia da compenso poi, sia per le condizioni speciali di irrorazione sanguigna e circolazione linfatica, sia per un indebolimento della resistenza vitale negli elementi iperplastici o ipertrofici, si ammette che il tessuto non risulti più nell'optimum delle condizioni che assicuri alle cellule il potere di difesa normale e che, posta per ogni organo una disposizione più o meno manifesta ad ammalare, tale predisposizione viene certamente aggravata, oltre che dal socracarico di lavoro, dalle particolari condizioni biologiche che acquista il tessuto divenendo ipertrofico ed iperplastico. Questo concetto, secondo il quale ammala facilmente un organo congenitalmente piccolo, non contrasta con le teorie costituzionaliste che ammettono nei varii tipi morfologici spesso una disposizione ad ammalare delle parti dell'organismo che presentano uno sviluppo preponderante, perchè, in fondo, le parti a sviluppo preponderante non rappresentano che organi od apparati (per esempio l'apparato cardiovascolare nei brachitipi) che hanno subito un'ipertrofia per il sovracarico di lavoro che la particolare costituzione somatica, endocrina e psichica dell'individuo esige nel corso della vita da tale apparato, e più che apparati congenitalmente iperplasici, devono considerarsi apparati congenitalmente in ipoplasia relativa ed in iperplasia e sopratutto in ipertrofia compensatoria, che finiscono con l'esaurire la loro potenzialità funzionale o essere sede di processi patologici.

I nefrectomizzati dovrebbero offrire un esempio di ciò che può pesare specialmente il fattore iperfunzione sulla predisposizione allo sviluppo della nefrite. Dico specialmente, perchè, se è vero che la malattia di un rene (per la quale è stata necessaria la nefrectomia) può già dinotare una predisposizione generica alle malattie renali, pure il fatto che questa malattia per la quale si effettua la nefrectomia è di natura diversa dalla nefrite ed il fatto che questa malattia ha colpito un solo rene, possono far ritenere che non esista una spe-

ciale disposizione del rene rimasto ad ammalare di nefrite, all'infuori della predisposizione che può essere conseguenza del sovralavoro. Riferirò brevissimamente intorno alla fisiopatologia di questi reni unici postoperatori per i rapporti che tali condizioni anatomiche hanno col rene unico congenito di cui sotto un certo aspetto possono offrire un esempio sperimentale pur tenendo conto di certe debite differenze.

Le modificazioni anatomiche del rene rimasto dopo la nefrectomia sono state oggetto di osservazioni accurate sia sopra reperti anatomo-patologici sia con numerose ricerche sperimentali sugli animali. L'aumento di volume avviene rapidamente nei primi venti, venticinque giorni, poi assai lentamente e con variazioni individuali. Wossidlo ha dimostrato, con interessanti ricerche con l'indaco carminio, che nella prima settimana, avanti lo stabilirs dell'aumento di volume compensatorio, avviene una distribuzione patologica della soluzione di questo colorante nel parenchima del rene rimasto dopo la nefrectomia; invece dopo cinque, otto settimane, corrispondentemente allo stabilirsi dell'ipertrofia compensatoria, anche la distribuzione dell'indaco carminio si fa diffusa negli epitelii come normalmente. Anche le modalità di adattamento funzionale che accompagnano le modificazioni anatomiche del rene rimasto dopo la nefrectomia sono state oggetto di molte osservazioni cliniche. Esiste subito dopo la nefrectomia un breve periodo di perturbazione funzionale, la cui gravità spesso è difficile prevedere perchè non risulta sempre un rapporto fra la diminuzione del valore funzionale del rene e la sua fragilità postoperatoria (Legueu et Chabanier), periodo denunciato da sintomatologia urinaria (albuminuria, ematuria, cilindruria, diminuzione della secrezione ureica) e sierologica (variazioni dell'azotemia) (Bonzani). Passato questo periodo è notorio, per una serie di numerosissime ricerche, che le funzioni renali si ripristinano normalmente e la nefrectomia non impedisce che poi possano decorrere bene una gravidanza, un allattamento, una malattia o un atto operativo (Burleson, Bonzani, Pousson, Chevassu, Moreno, André, Etiènne).

Poichè i nefrectomizzati non sono in genere seguiti a lungo, così è difficile farsi un concetto di quale sia lo loro effettiva morbilità e mortalità per nefrite, e per lo più la malattia che ha richiesto la nefrectomia è causa della morte di una buona parte degli ammalati. Si tratta in genere di tubercolosi renali, pielonefrosi o cancro, e per le prime la nefropatia uguale dell'altro lato, per l'altra la riproduzione neoplastica sono le cause più frequenti di morte. Ad esempio nella sua statistica Sutter sopra 60 casi di nefrectomia per tubercolosi seguiti per un periodo variabile di tempo, registra un caso di morte per nefrite e 31 casi per lesioni vescicali, renali o polmonari specifiche. Pressochè uguali risultati portano anche altre statistiche (Pousson, Kummel, Feria). La percentuale quindi delle nefriti nei nefrectomizzati non sarebbe così elevata da giustificare l'affermazione che il riversarsi di tutto il lavoro sopra un solo rene abbia una grande importanza nello stabilirsi di una nefrite in questi casi; ma bisogna tener conto sia, come abbiamo detto, del breve periodo di osservazione o perchè l'ammalato muore o perchè viene perduto di vista, sia che i nefrectomizzati si trovano generalmente in una condizione affatto speciale, perchè dopo l'opera-

zione conducono abitualmente una vita piena di norme igieniche e di riguardi dietetici che vengono ad alleggerire il lavoro del rene. Vi sono dei casi ben controllati interessanti di scomparsa di piccoli sintomi nefritici a carico del rene rimasto dopo nefrectomia. Carlier riferisce anche l'osservazione di un ammalato che prima della nefrectomia non aveva potuto subire un trattamento mercuriale che aveva invece potuto sopportare bene dopo la nefrectomia. In tali casi però, il rene asportato non conteneva sostanza funzionante e non alleggeriva punto il lavoro del rene sano, ma anzi era fonte di prodotti tossici che ne aumentavano il lavoro e quindi non può dirsi che il rene rimasto sia stato sovracaricato di lavoro, ma piuttosto alleggerito dopo la nefrectomia.

Del resto ricerche sperimentali di Bonardi sui conigli nefrectomizzati parlano nettamente per una diminuzione della resistenza alle infezioni ed intossicazioni dopo la nefrectomia, con speciale riguardo verso le malattie renali. L'impressione generale dei Clinici è che i nefrectomizzati devano trattarsi come dei nefritici lievi per tutta la vita sia nei riguardi della dieta che del regime di vita (Strauss). Tietze si oppone recisamente alla gravidanza nelle nefrectomizzate per il pericolo della nefrite. Pousson stima che nei nefrectomizzati generalmente la capacità lavorativa sia diminuita del 50 per cento.

Bisogna ora notare che il fattore iperfunzione nel rene unico congenito è spesso di maggiore importanza che nel rene unico da nefrectomia, sia perchè il portatore di rene unico congenito, ignorando naturalmente di avere questa malformazione non adotta regimi di vita speciali, sia perchè il rene unico congenito appartiene ad un apparato renale che ha uno sviluppo con note degenerative ed ha spesso, come dimostrano alcuni reperti anatomo-patologici (Secher), uno scarso potere di iperplasia ed ipertrofia compensatoria. Di più, alla mancanza di un rene possono coesistere anche malformazioni del rene unico, ciò ch'è stato riscontrato varie volte. Nei nostri due casi è assai difficile, con reni così profondamente alterati farsi un'idea della preesistente ipertrofia e iperplasia compensatoria; se si deve giudicare dal volume dei pochi glomeruli più conservati rimasti, l'ipertrofia compensatoria era scarsa; nel primo caso si riscontrava qualche glomerulo modicamente ipertrofico, ma tale ipertrofia si riscontra anche abitualmente nei glomeruli meno alterati nei comuni processi di nefrosclerosi bilaterale.

Del resto corrispondentemente ai casi di buona funzionalità del rene unico dopo nefrectomia, esistono anche casi di reperti di rene unico congenito in individui morti di altr malattie e che in vita pare non avessero mai sofferto di disturbi renali (Beumer, Girard). In questi casi il rene unico è stato riscontrato costantemente molto aumentato di volume. Di qualcuno di questi rari reperti esiste anche l'esame istologico del rene.

La predisposizione alla malattia renale nel rene unico congenito può ritenersi dunque la conseguenza sia della malformazione in se, con l'associazione della deficenza di difesa biologica locale, sia del sovracarico di lavoro degli elementi renali. Tali rapporti tra malformazioni congenite e malattie, che valgono per tutti gli organi ed apparati sono tenuti in gran conto per le malattie renali, anche se le malformazioni sono lievi, perchè le malattie renali manife-

stano un'indubbia tendenza a manifestazioni famigliari e gli agenti microbici o tossici sono lungi dal chiarire da soli i problemi etiologici e patogenetici delle nefropatie. Si ammette in fondo da molti autori che non esista nefrite senza un grado di predisposizione denunciata da un'ipoplasia congenita dell'apparato renale (Von Neusser, Bauer, Weiss), specialmente poi per le forme che evolvono in sclerosi e per le forme subdole subacute. Castaigne e Ratheri parlano di una « debolezza renale congenita dei nefritici ». Bauer ammette che le stesse funzioni fisiologiche comuni possano essere motivo di alterazioni renali nelle ipoplasie renali congenite. Anche Strumpell ritiene che, come per il cuore e il sistema nervoso, l'apparato renale possa soffrire di un'organopatia da lavoro. Tutte queste considerazioni possono naturalmente con maggior valore riferirsi al rene unico congenito.

I casi di rene unico congenito sono stati descritti per la grandissima maggioranza come reperti d'autopsia e solo recentemente con lo sviluppo della chirurgia urinaria e dell'indagine urologica strumentale, come reperti di operazioni chirurgiche o di esplorazioni cistoscopiche. I reperti anatomo-patologici riguardano spesso feti o neonati; ad esempio nella statistica di Girard (1911) riguardo al rene unico ectopico, su 15 casi raccolti nella letteratura sei riguardano feti o neonati. Straordinariamente frequenti al tavolo anatomico sono le affezioni renali in questi reni unici; già in ventitre dei quarantotto casi anatomo-patologici di rene unico congenito della vecchia raccolta di Beumer si notavano nel rene unico processi infiammatori cronici. Nei casi descritti dai chirurghi si tratta di affezioni renali che colpiscono l'unico rene e la straordinaria frequenza con cui l'urologo nei tempi moderni si trova davanti ad anomalie e malformazioni dell'apparato uropoietico depone già per la grande predisposizione alle malattie renali derivata da queste malformazioni (Bauer, Adiron, Lichtemberg). La nefrectomia naturalmente in questi casi è giudicata impossibile, ma varie operazioni sono state eseguite sul rene unico compresa la resezione parziale, benchè con mortalità elevatissima: i portatori di rene unico di solito vengono a morte per uremia in seguito a interventi renali di poca entità; Nogues, riportando un suo caso di pielotomia per idronefrosi in rene unico seguito da morte per uremia, ricorda che nessuno dei cinque casi analoghi riferiti da Papin sopportò l'operazione.

Mentre sono ampie e minuziose anche nelle più antiche descrizioni le notizie anatomo-patologiche dei casi, specialmente quelle macroscopiche, scarsissime come abbiamo detto sono le notizie sulla sintomatologia clinica delle forme mediche di nefropatie in rene unico. Guelmi e Giniselli hanno descritto una « nefrite parenchimatosa uremica » senza inizio determinato in una bambina di dieci anni con rene unico. Il caso descritto brevemente da Westphall assomiglia per la rapidità dell'exitus al nostro secondo caso: si tratta di un uomo di ventiquattro anni colto improvvisamente da dispnea, dolori di testa ed edemi e che muore in coma uremico dopo appena tre giorni dall'inizio dei sintomi; all'autopsia si riscontra ipertrofia cardiaca, atrofia di un rene ed una forma di nefrite cronica nel rene unico. Becher ha descritto il caso di una bambina di sette anni nella quale esisteva da molto tempo un'albuminuria ed una sindrome che

poteva anche essere espressione di uremia cronica: all'autopsia si riscontrò una spiccata ipertrofia cardiaca ma non alterazioni istologiche nell'unico rene esistente (ipertensione senza nefrite?).

Dal lato clinico nei nostri due casi è assai notevole il modo subdolo d'insorgenza della malattia. Malgrado le ricerche anamnestiche più accurate non si può dire quando vi sia stato ed anche affermare solo che vi sia stato un processo di nefrite acuta. È noto che nell'anamnesi delle forme di rene grinzo secondario non è rara questa assenza di dati di una glomerulo nefrite acuta. Si vuole dagli autori che le glomerulo nefriti che stanno all'inizio di queste forme, decorrendo senz'edemi, passino spesso inosservate ai pazienti e che sia specialmente la scarlattina nell'infanzia la malattia responsabile di tante forme di nefrosclerosi secondarie (Löhlein, Strauss, Vohlard). La cosa si può ammettere anche per i nostri casi, ma non ha che il valore di un'ipotesi. Un'altra ipotesi che si accorderebbe coi dati anamnestici, sarebbe nei nostri casi quella di pensare che la forma renale si sia instaurata a poco a poco, come si ammette da tutti che possa avvenire talora per le nefropatie bilaterali, assumendo un andamento subdolo, cronico fin dall'inizio.

Notevole è la gravità estrema delle due forme morbose, non suscettibili dei comuni miglioramenti e periodi di stazionarietà che si osservano coi moderni trattamenti di riposo e dietetici. Indubbiamente gli esami chimici sierologici furono in entrambi i casi di notevole sussidio per attestare la gravità del quadro clinico. La gravità della forma renale e specialmente la mancanza di notevoli fatti cardiaci e vascolari unita alal particolarità del sedimento urinario, poteva far sospettare, specie nel primo caso, una forma di glomerulo-nefrite a tipo extracapillare, cioè di quelle forme in cui esiste una notevole anemia dei glomeruli perchè la proliferazione dell'epitelio parietale della capsula di Bowmann finisce col formare una specie di mezzaluna che comprime l'ilo del glomerulo: concomitano processi degenerativi per lo più a focolaio e le formazioni a semiluna extracapillari possono poi evolvere ed organizzarsi con formazione di tessuto sclerotico (Vohlard). Tali processi, per la particolarità del loro quadro anatomo-patologico, cui corrisponde qualche particolarità dei sintomi urinari, caratterizzata essenzialmente da scarsezza di sedimento, e una speciale gravità del quadro clinico, hanno in varii trattati una classificazione a parte.

***

La diagnosi clinica di rene unico, senza indagini strumentali urologiche si può dire ch'è impossibile. La percussione nelle regioni renali non da un reperto sul quale si possa fare affidamento. Bauer consiglia le indagini anamnestiche anche in riguardo ad anomalie degli organi genitali nei parenti e, in relazione a queste ultime, ad anomalie psichiche nei parenti. Tali indagini nei nostri casi, come abbiamo visto, erano perfettamente negative. Potrebbe certamente giovare la radiografia delle regioni renali, ma non sempre. È noto che anche coi moderni mezzi strumentali d'indagine urologica, la diagnosi sicura di rene unico che chirurgicamente può avere capitale importanza, talora può

riuscire ardua per la non rara anomalia dello sbocco ureterale, così che anche non potendo cateterizzare l'uretere non si può asserire con certezza che manchi l'uretere e quindi il rene (Braasch). Garceau ed altri che recentemente si sono occupati della questione, credono che sia da preferirsi al coloramento delle urine, l'effettuare il cateterismo dell'uretere permeabile con uno speciale catetere grosso che raccolga tutte le urine: una sonda vescicale riscontra poi se in vescica viene dell'urina dall'altro rene, malgrado che il meato ureterale corrispondente sia invisibile. Si sa che un mezzo spesso usato in questi casi dubbi è anche l'esplorazione chirurgica della loggia renale.

***

Non si può dire che dalla scarsa letteratura in proposito e dai nostri casi risulti che la nefrite nel rene unico congenito abbia nella sua sintomatologia clinica qualche cosa di caratteristico che la distingua. Sopra un solo punto si trovano d'accordo i casi della letteratura coi nostri: la straordinaria gravità del decorso della nefropatia dopo che gli ammalati vengono all'osservazione del medico.

Un'anamnesi con forme famigliari di nefrite, una particolare gravità del decorso clinico della nefropatia, a tipo fondamentale di rene grinzo secondario, unita forse a sintomatologia alquanto dissociata, ad inizio subdolo della malattia e forse a dolori lombari lateralizzati, potrà far nascere anche il sospetto di una nefrite in rene unico o più genericamente di una malformazione renale concomitante, come si suole sospettare malformazioni congenite di altri organi di fronte a sindromi morbose alquanto oscure ad essi attinenti. Il sospetto dovrà senz'altro essere chiarito se si mette in predicato l'intervento terapeutico della decapsulazione del rene che ora si pratica abbastanza frequentemente in varie nefropatie con l'intento essenziale di migliorare la circolazione sanguigna del rene; perchè, come abbiamo detto, gli interventi chirurgici, anche di lieve entità, sul rene unico sono seguiti da esito infausto per uremia con straordinaria frequenza, anche per le gravi alterazioni sclerotiche di cui è abitualmente affetto il rene unico, così che ritengo che il rene unico controindichi senz'altro la decapsulazione per il troppo grave pericolo di morte immediata.

Se la diagnosi precisa clinica della lesione anatomica e della malformazione concomitante ha sempre un alto interesse scientifico, si può ben dire che anche per la medicina pratica, se non come per la chirurgia, la diagnosi di rene unico ha notevole importanza, specialmente dal punto di vista prognostico, avuto riguardo alla costante gravità del decorso di queste forme di nefrite in rene unico; è augurabile che ulteriori osservazioni possano apportare nuovi criteri che indirizzino alle ricerche per l'esatta diagnosi clinica di queste forme morbose.

BIBLIOGRAFIA.

ADIRON und LICHTEMBERG. Zeitschrift f. urologische Chirurgie, t. 139 e 183, 1913.
APERT. Maladies famigliales et maladies congenitales. Paris 1907.
BAUER. Die constitutionel Disposition zu inneren Krankeiten. Springer 1920.

BEVACQUA. *Contributo istologico allo studio dell'atrofia congenita unilaterale del rene.* Folia Urologica, marzo 1914, pag. 465-483.
BONZANI. *Come si compòrta il coefficiente urologico nei reni operati di nefrectomia* Folia Urologica, 1920, pag. 396-411.
BURLESON. *Pregnancy after nephrectomy.* The Journal of Am. Med. Ass., 19 nov. 1921, pag. 1634.
BONARDI. Citato da POUSSON.
CHEVASSU et MORENO. Journal de Phisiologie et Patologie Général, 1911, p. 916.
BEUMER. *Ueber Nieredefecte.* Virkow Archiv, vol. 72, pag. 344.
BRAASCH. *The clinical diagnosis of congenital anomaly in the kidney and ureter.* Trans. of the Am. Ass. of gen. urin. Surgery. Riportato in Journal d'Urologie, aprile 1914.
CHEVASSU. *Contribution a la pathologie de la malformation policistique du rein.* Journal d'Urologie, 1921, n. 11.
DEMEL. *Le malattie renali nel trattato d'anatomia patologica*, diretto da P. Foà. U. T. E. T.
DIENA. *Note sulla funzionalità e sulla clinica delle malattie renali.* Archivio per le Scienze Mediche, 15 giugno 1923.
ECKARD. Virkow Archiw, vol. 114, pag. 1888.
ETIENNE, ANDRE, VERAINE. *Restauration intégral de la valeur functionelle renale apres nephrectomie chez l'homme.* Journal d'urologie, 1919, n. 8, pag. 499.
FERRIA. *La tubercolosi renale.* Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1922.
FREHSE. *Ueber die Dauer der cronischen Nephritis.* D. M. W., n. 45, 1922.
GARCEAU. *Diagosis of unilateral kidney.* Boston Medical and Surgical Journal, 1921. Riportato in Journal d'urologie, 1922, n. 2, pag. 96.
GLASER. *Ueber juvenile primare Schrumphfniere.* Jahrschr. f. Kinderheilkunde, 87-95, 1918.
GUTTMANN. *Ueber zwei Fälle von congenitalem Mangel der rechtem Niere.* Virkow Archiw, vol. 92, pag. 187.
GRUBER und BING. *Ueber Nierenmangel, Nierenkleinheit und Nierenvergrosserung.* Zeitsch. f. urol. Chirurg., t. VII, n. 6, 1921, pag. 259.
HAMMBURGER. *The increasing significance of permeability problems for the biological and medical sciences.* John Hoping Hospital Bulletin, giugno-luglio-agosto, 1923.
KUMMEL. *L'avenir des nephrectomises.* Journal d'urologie, 1913, pag. 834.
LEGUEU et CHABANNIER. *Du pronostique postopératoire chez les nephrectomises.* Journal d'urologie, 1920, n. 10, pag. 409.
MAC CALLUM. *A thest book of Pathologie.* Saunders Co., 1920.
NOGUES. *Rein unique et hydronephrose.* Journal d'urologie, 1920, n. 9.
PAPIN. *Atrophie congenital du rein avec uretere double.* Journal d'urologie, 1921, n. 2.
PEUGNEZ. *Atrophie congenitale du rein droit.* Société de chirurgie de Paris, in Paris Chirurgical, 1922, n. 2.
PETER. *Untersuchungen ueber Bau und Entwiklung der Nieren.* Fischer. Iena.
PENDE. Le debolezze di costituzione.
PEARL. Virkow Archiw, vol. 56, pag. 305.
POUSSON. *The future of nephrectomises.* The Am. Journ. of Urol., vol. IX, n. 3, marzo 1913.
RATHBURN. *Unilateral nephritis.* New Jork Med. Journal, 1920, pag. 515.
SUTER. M. Med. Woch., 1912, n. 45, pag. 2437.
SECHER. *Ueber Aplasia Renis, etc.* Berl. Klin. Woch., 1915, n. 19, pag. 487.
STERNBERG. *Ueber Nierenanomalien.* Wien. Klin. Woch., 1907, n. 45.
SCHÄFFER. *Ueber eine hypoplastische und eine partielle Kistenniere.* Frank. Zeitschr. f. Pathologie, XXVI, n. 1.
STRAUSS. *Die Nephritiden.* Urban und Schwarz., 1920.
SIEBECK. Die Beurteilung und Behandlung der Nierenkranker, 1920.
TIETZE. Citato da KUMMEL.
VOHLARD und FAHR. In Mohr-Stahelin, vol. III, parte II.
VOSSIDLO. *Zur Function der hypertrophische Niere.* Berl. Klin. Woch., n. 10, pag. 467, 1914.
VON NEUSSER. W. Klin. Woch., 1913, n. 40, pag. 1603.
WEISS ED. *Il fattore congenito nelle affezioni croniche del rene.* The Journal of the Am. Med. Ass., 1922, settembre, n. 14.

II.

Casa di Salute Urologica del prof. Eugenio Pirondini

Dell'azione di alcune sostanze simpatico- e vago-toniche sulla permeabilità renale

del dott. Carlo Colucci (1)

Medico-Chirurgo degli Ospedali di Roma.

Molto studiata è stata fino adesso l'azione degli estratti ipofisari sulla secrezione acquosa del rene.

L'uso efficace della pituitrina in alcuni casi di poliuria insipida ha fatto moltiplicare le esperienze in proposito. La questione si collega a quella della innervazione renale. Anche ultimamente nel XXIX Congresso di medicina italiana il Pende disse di aver dimostrato che l'azione degli estratti pituitari sul rene è identica all'azione del simpatico.

Meno numerose invece sono le esperienze circa l'azione sulla secrezione acquosa delle altre sostanze simpaticotoniche e delle vagotoniche. Pochi poi si sono proposti di studiare l'azione di dette sostanze invece che sulla secrezione acquosa, sulla funzione renale saggiata con la costante di Ambard o cogli altri mezzi attualmente in uso e specie quello della fenolsulfone-ftaleina. All'infuori di uno studio di H. Chabanier e M.lle Lebert riguardante l'adrenalina e la sua azione sulla costante non ho potuto trovare altro.

In questo gruppo di esperienze mi sono proposto appunto questo scopo.

Le sostanze adoperate sono state quattro; due simpaticotoniche (adrenalina e tiroidina); una paralizzante del parasimpatico (atropina); una eccitatrice (pilocarpina).

La funzione renale è stata saggiata con la prova della F. S. F.; in alcuni casi è stata praticata la iniezione endovenosa con raccolta delle urine dopo sessanta minuti; in altri la endomuscolare con raccolta dopo settanta minuti. Il dosamento è stato fatto con colorimetro Duboscq, con prisma di Fresnel.

Nella scelta dei soggetti mi sono studiato sopratutto che non vi potessero essere cause di errore; ho scartato quindi senz'altro i nefritici, i cardiaci specie in fase di scompenso, gli epatici, i malati acuti febbricitanti e tutte le esperienze sono state eseguite su pazienti in cui fosse sicura la costanza della fun-

(1) Tali indagini furono riassunte dal Pirondini al Congresso Urologico Internazionale nella discussione che seguì alla Relazione sulla Innervazione Renale.

zione renale. In qualche caso mi sono servito di nefrectomizzati con rene superstite quasi sempre equivalente.

La tecnica seguita è stata rigorosamente uguale in tutte le prove; queste sono state praticate tutte nella mattina, qualche ora dopo la colazione di caffè e poco pane. Nel periodo in cui ciascun paziente è stato soggetto alla serie di esperienze il vitto è stato sempre uguale ed è stata sospesa la somministrazione di ogni medicinale. Nelle tavole annesse i valori delle eliminazioni ftaliche sono sulla ascissa; la linea piena indica i valori della prova f. s. f. di controllo; la spezzata la eliminazione ftalica dopo l'introduzione delle sostanze in studio. Il segno + indica una netta reazione generale del soggetto alla introduzione di dette sostanze; il segno + + una reazione accentuata.

ADRENALINA.

L'azione degli estratti surrenali sulla secrezione acquosa del rene, secondo la maggioranza degli autori, provoca una diminuzione passeggera della diuresi. L'azione dell'adrenalina è insieme vasocostrittoria e vaso-dilatatoria. (N. Pende, Trattato di Endocrinologia). L'azione costrittoria prevale ma si esaurisce prima e dopo di essa si manifesta la vasodilatazione. Alcuni esperimentatori (Neuyean, Pari, Sollmann, Hartman) hanno trovato che dosi piccolissime di adrenalina possono produrre, specie nei reni e nei muscoli, esclusivamente una vasodilatazione. La diminuzione passeggera della diuresi sarebbe dovuta alla vasocostrizione e ad essa seguirebbe un aumento della diuresi (vasodilatazione); (Oliver et Schafer, Bordier et Fraenkel, Pentimalli e Quercia).

Altri invece (Schlayer e Pollak; Biberfeld,Schatiloff) ammettono una azione diuretica diretta dell'adrenalina. Secondo altre ricerche (Addis, Shevky e Bevier) l'adrenalina stimola la secrezione ureica.

H. Chabanier e M.lle Lebert in un interessante studio concludono che gli estratti surrenali adoperati in forti dosi (5 mmgr. di adrenalina) ed a volte con fenomeni impressionanti agiscono poco o quasi nulla sulla secrezione acquosa e sulla attività secretoria del rene misurata con K, che solo eccezionalmente ed a dosi molto elevate è diminuita. L'adrenalina agisce debolmente sulla soglia del cloro, più su quella del glucosio, elevandola.

Nelle mie esperienze ho iniettato sempre un cc. di soluzione di adrenalina al millesimo.

In un primo gruppo ho eseguito la iniezione 10, 15 minuti prima di praticare la iniezione di f. s. f. In un secondo gruppo la iniezione adrenalinica è stata praticata un'ora e dieci minuti prima; in un terzo gruppo due ore prima.

Prima di fare la iniezione di adrenalina è stato sempre preso il numero dei polsi del paziente, qualche volta anche la pressione arteriosa. Dopo mezz'ora è stato riscontrato il polso, e nei casi in cui era stata misurata prima è stata di nuovo misurata la pressione; osservato se il paziente presentasse tremori, interrogato se avvertisse cardiopalmo, agitazione.

I. GRUPPO.

OSSERVAZIONE I. — T. A., a. 30, nefrectomizzata per tbc. renale sinistra. K = 0,109.

Esperienza 1ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f. Raccolta dopo 60 minuti. Dosamento 32 %.

Esperienza 2ª (controllo). — Iniezione intravenosa di f. s. f. Raccolta dopo 60'. Dosamento 37 %.

Esperienza 3ª. — Iniezione di adrenalina (1 cc. al millesimo); dopo 15' iniezione intravenosa di f. s. f. con raccolta dopo 60'. Dosamento 43 %.

Dopo mezz'ora dall'adrenalina non aumento della pressione arteriosa, non aumento dalla frequenza del polso, non tremori, non cardiopalmo.

OSSERVAZIONE II. — A. L., a. 70, frattura del collo del femore sinistro (rimontante a 40 giorni prima).

Esperienza 1ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f. Raccolta dopo 60'. Dosamento 50 %.

Esperienza 2ª. — Pressione Riva-Rocci Mx. 180, Mn. 105, polsi 96.

Iniezione di adrenalina (1 mmgr.); dopo 15' iniezione intravenosa di f. s. f. Raccolta a 60'. Dosamento 43 %.

Dopo mezz'ora dalla iniezione di adrenalina Mx. 190, Mn. 105, polso 120. Lievi tremori. Agitazione.

OSSERVAZIONE III. — M. B., a. 34, nefrectomia d. per calcolosi.

Esperienza 1ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f. raccolta dopo 60'. Dosamento 40 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina; dopo 15' iniezione intravenosa di f. s. f. Raccolta dopo 60'. Dosamento 39 %.

Vi è stato lieve aumento del polso (da 96 a 108).

OSSERVAZIONE IV. — V. A., a. 39, nefrectomia s. per calcolosi.

Esperienza 1ª. — Iniezione endovenosa di f. s. f. A 60' raccolta delle urine. Dosamento 53 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina; dopo 15' iniezione di f. s. f. intravenosa. Dopo 60' raccolta delle urine e dosamento = 46 %.

Il paziente ha avuto lievi tremori, senso di cardiopalmo, frequenza del polso aumentata di 8 pulsazioni.

OSSERVAZIONE V. — P. A., a. 50, bronchite cronica.

Esperienza 1ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f.; dopo 60' raccolta e dosamento = 72 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina; dopo 10' iniezione intravenosa di f. s. f. con raccolta dopo 60'. Dosamento 69 %.

Il paziente ha avuto aumento della pressione di un cm. di mercurio, senso di cardiopalmo, agitazione, frequenza del polso aumentata di 8 pulsazioni.

OSSERVAZIONE VI. — C. C., a. 33, infiltrazione tbc. apicale bilaterale. K 0,092.

Esperienza 1ª. — Iniezione intramuscolare di f. s. f.; raccolta dopo 70' = 81,5 %.

Esperienza 2ª (controllo). — Iniezione intramuscolare di f. s. f. dopo 70' = 77,5 %.

Esperienza 3ª. — Iniezione di adrenalina; dopo 10' iniezione intramuscolare di f. s. f. Dopo 70' raccolta e dosamento = 54 %.

Non aumento della pressione, non frequenza maggiore del polso, non cardiopalmo.

OSSERVAZIONE VII. — A. S., a. 54, due K precedenti hanno dato 0,073; 0,081.

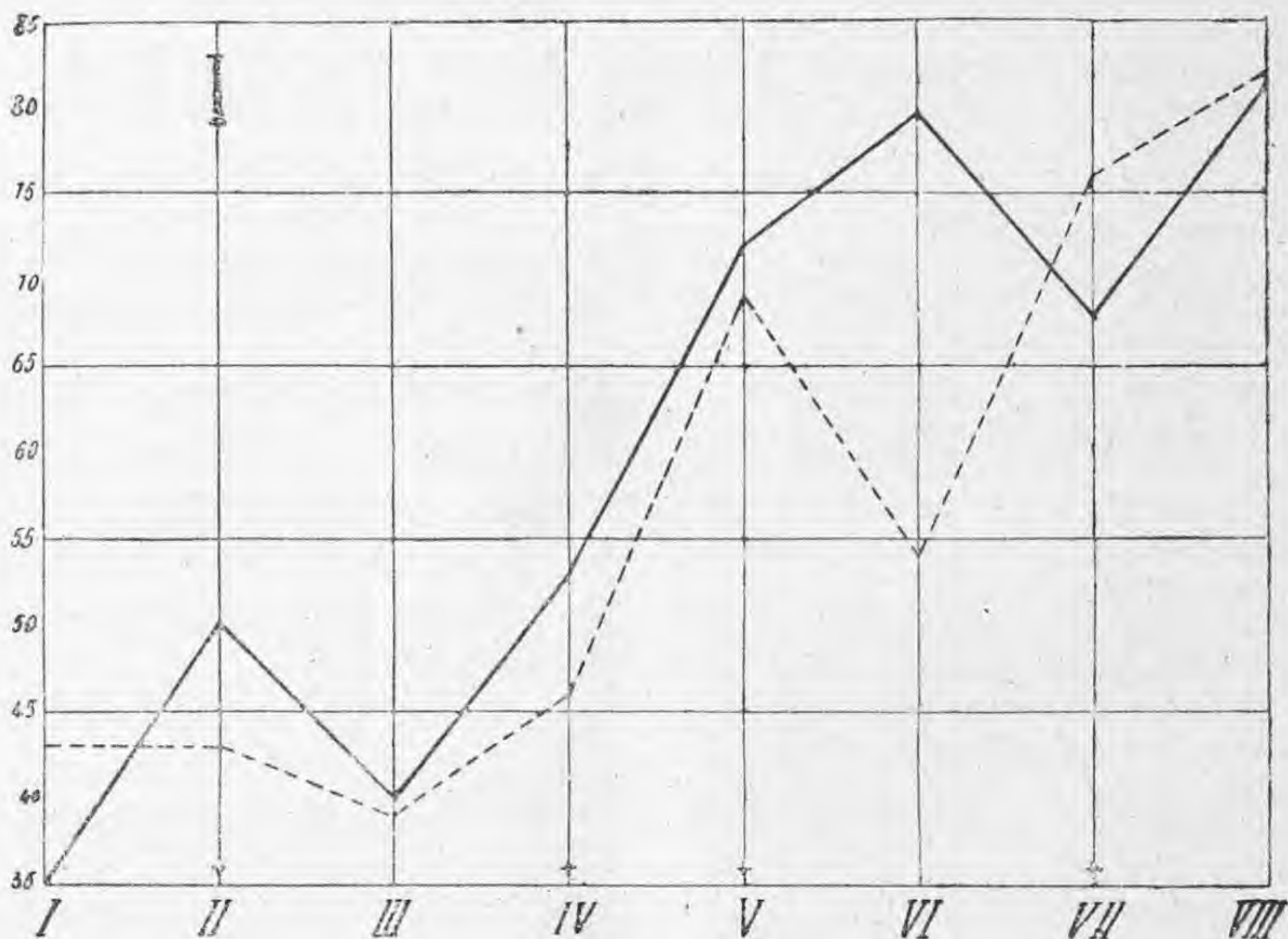
Esperienza 1ª. — Iniezione di f. s. f. intramuscolare dopo 70' = 68 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina; dopo 10' iniezione intramuscolare f. s. f.; dopo 70' raccolta e dosamento = 76 %.

Fu notato aumento della pressione di 15 mm., della frequenza del polso di 12 pulsazioni; vi fu lievissimo cardiopalmo e lievissimi tremori.

Osservazione VIII. — P. S., a. 21.
Esperienza 1ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f. dopo 60' = 81 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina; dopo 10' iniezione intravenosa di f. s. f., con raccolta dopo 60' e dosamento = 82 %.

Non si nota nessuna reazione del soggetto alla iniezione di adrenalina.

Come ben dimostra la grafica annessa (n. 1) i valori della f. s. f. sono stati in 4 casi più bassi dopo la iniezione di adrenalina (2-4-5-6); in due casi (1-7) si sono avute cifre più alte; in due si sono ottenuti valori quasi eguali (3-8). Nei 4 casi in cui i valori sono stati più bassi, in uno (6) la diminuzione della eliminazione è stata notevolissima: da notare che in questo caso è stata eseguita due volte la prova di controllo e che la reazione alla iniezione adrenalinica fu assente o quasi. Essa fu presente nettamente in tre casi in cui si ebbe diminuzione della eliminazione (2-4-5) ed in uno in cui vi fu aumento (7).

II. Gruppo.

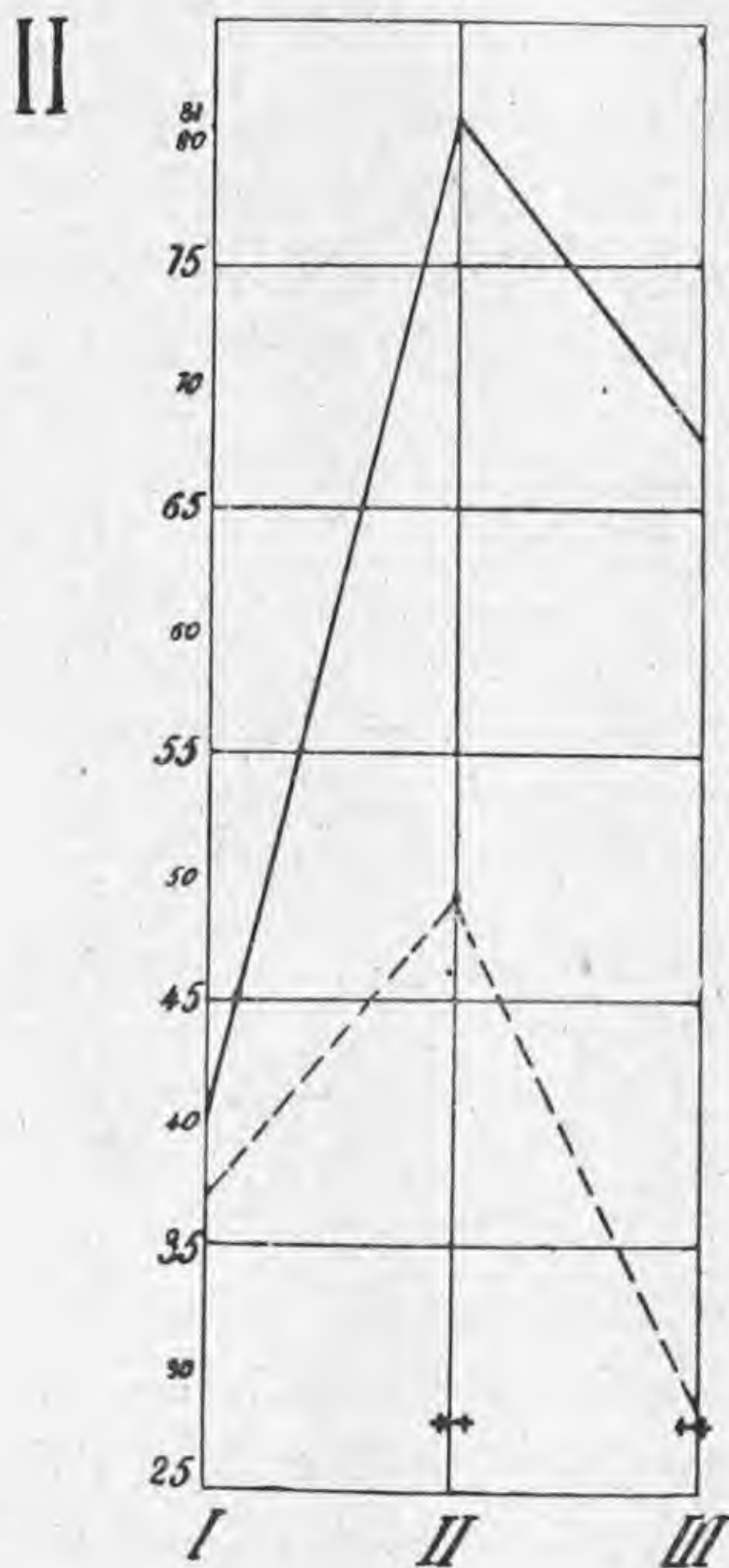
In questo secondo gruppo, che comprende tre osservazioni, la iniezione di adrenalina di un cc. di soluzione al millesimo precedette di un'ora e dieci minuti o un'ora e quindici la iniezione di f. s. f.

Osservazione I. — P. A., a. 50, bronchite cronica.
Esperienza 1ª. — F. s. f. intramuscolare dopo 70' = 40,5 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina. Dopo 1,15' iniezione intramuscolare di f. s. f. con raccolta dopo 70' = 37 %.
Non vi fu nessuna reazione alla iniezione di adrenalina.

Osservazione II. — P. V.
Esperienza 1ª. — Iniezione endovenosa di f. s. f. = 81 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina. Dopo mezz'ora reazione intensa, tremore, tachicardia, senso di eccitazione.
Dopo h 1,10' iniezione endovenosa di f. s. f. con raccolta dopo 60' = 40 %.

Osservazione III. — A. S. (K precedenti 0,073 e 0,081).
Esperienza 1ª. — Iniezione endomuscolare di f. s. f.; 70' = 68 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina. Dopo mezz'ora reazione piuttosto intensa con tremori, tachicardia, cardiopalmo, eccitazione.
Dopo h 1,10' iniezione endomuscolare di f. s. f. con raccolta e dosamento dopo 70' = 28,5 %.

Questo gruppo di esperienze è molto importante per i risultati ottenuti (grafica n. 2). In tutti e tre i casi si ebbe una netta ed eccentuata diminuzione della eliminazione ftaleinica; più accentuata nel caso 2 e 3, in cui si ebbe una intensa reazione alla iniezione di adrenalina, con uno stato quasi ansioso. Da

II

III. Gruppo.

notare che il 2° caso ed il 3° corrispondono rispettivamente al 7° ed all'8° del 1° gruppo (eliminazione ftalica aumentata (7) o quasi eguale (8); reazione all'adrenalina non accentuata (7) o assente (8).

In questo gruppo la iniezione di adrenalina precedette di due ore la iniezione di f. s. f.

Osservazione I. — A. V., nefrectomizzato per tubercolosi.
Esperienza 1ª. — f. s. f. endomuscolare dopo 70' = 60 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina; dopo mezz'ora lieve aumento della frequenza del polso (dodici pulsazioni), lieve cardiopalmo. Dopo due ore iniezione endomuscolare f. s. f. con raccolta dopo 70' = 53 %.
Osservazione III. — T. G., a. 27, uretrite cronica.
Esperienza 1ª. — f. s. f. endomuscolare dopo 70' = 66 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina. Dopo mezz'ora lievissimi tremori e lieve senso di cardiopalmo. Dopo due ore f. s. f. endomuscolare con raccolta dopo 70' = 59 %.

OSSERVAZIONE III. — B. G., nefrectomizzato per tbc. renale sinistra.

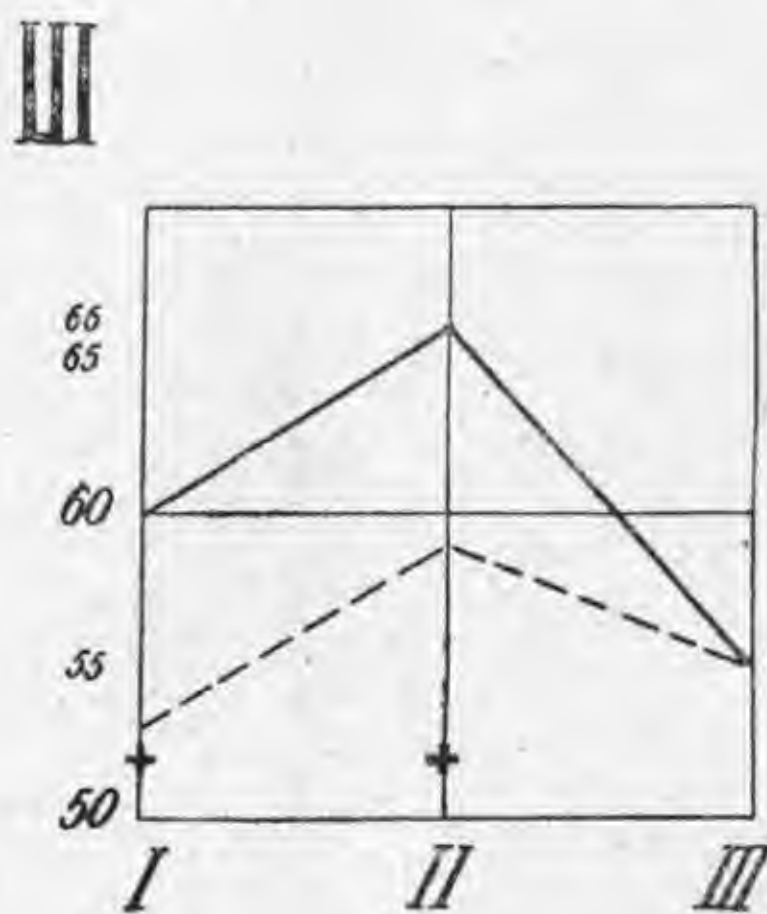
Esperienza 1ª. — f. s. f. endomuscolare 55 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di adrenalina. Nessuna reazione. Dopo due ore iniezione endomuscolare di f. s. f. con raccolta e dosamento dopo 70' = 55 %.

In due casi (1 e 2) si è avuta una netta diminuzione della eliminazione ftalica. Nei due casi vi fu sensibile reazione alla adrenalina. Nel 3° caso non vi fu nessuna modificazione di cifre (v. grafico III).

Riassumendo tutti i risultati di queste esperienze praticate su dodici soggetti diversi credo di poter dire: nel maggior numero dei casi la iniezione di adrenalina abbassa la eliminazione ftalica nella prima ora in cui è stata praticata; per la seconda ora la diminuzione della ftaleina è molto più accentuata e può

III

66
65
60
55
50
I II III

giungere a cifre molto alte; meno intensa è invece la diminuzione della eliminazione se la prova viene seguita nella terza ora dalla iniezione di adrenalina. Credo sia importante notare (per considerazioni che farò a suo luogo) che nei casi in cui si è avuta una diminuzione fortissima della ftaleina si è avuta una reazione intensa alla iniezione di adrenalina (caso 2 e 3 del 2° gruppo), con agitazione del paziente e quasi stato ansioso. Fa eccezione il caso n. 6 del 1° gruppo in cui una notevole diminuzione della ftaleina si è avuto senza una sensibile reazione alla adrenalina.

TIROIDINA.

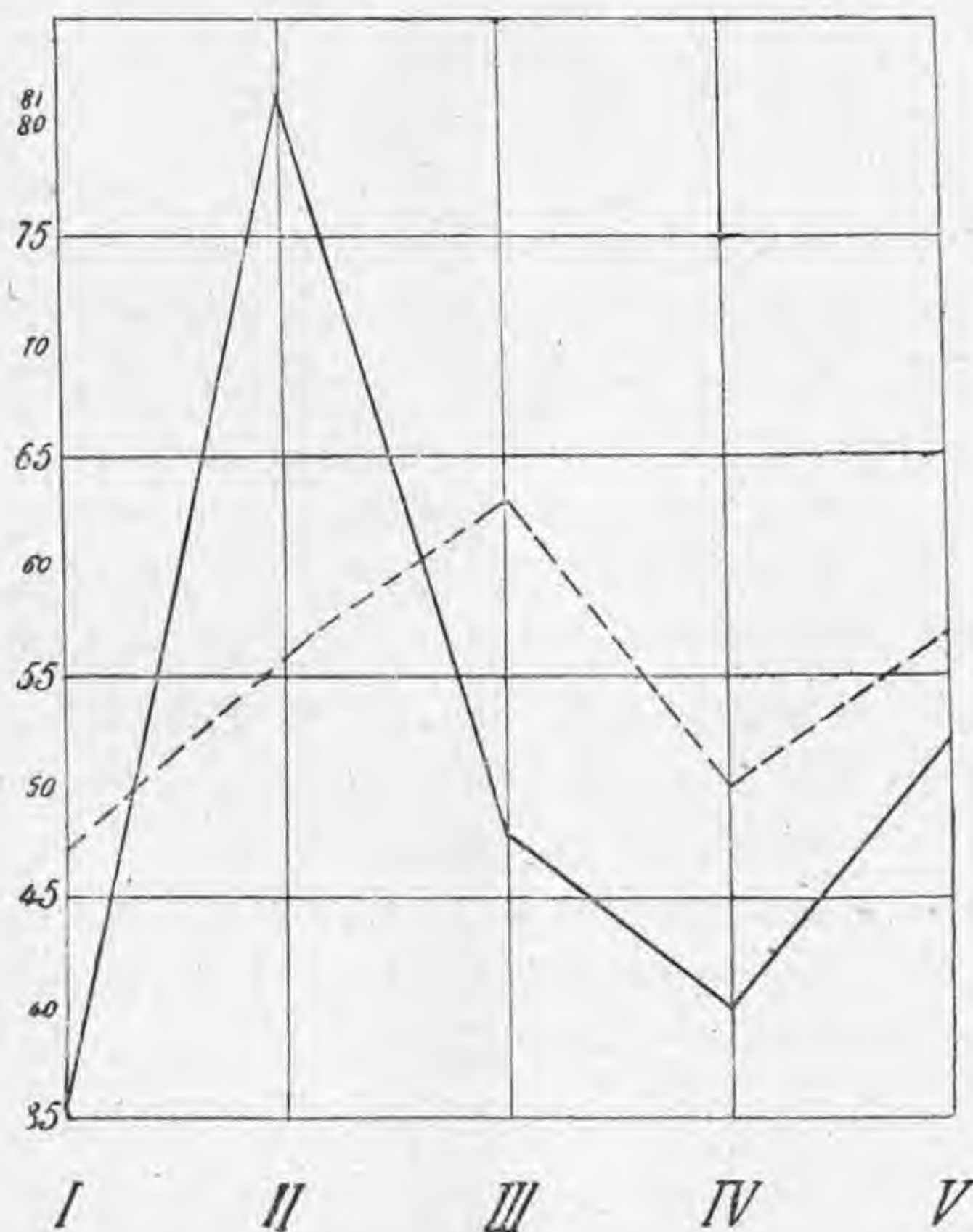
Secondo gli autori la quantità di acqua eliminata per i reni sotto l'azione degli estratti tiroidei aumenterebbe (Pende, Mayerle, Levi e Rothschild, Coronedi, Eppinger).

Ho somministrato a cinque soggetti sostanza tiroidea.

In uno la tiroidina somministrata è stata quella dell'Istituto Sieroterapico Milanese in quantità di tre compresse per tre giorni di seguito; la prova è stata eseguita nel terzo giorno, varie ore dopo l'ingestione della tiroide. Negli altri

4 casi la tiroidina somministrata è stata, per consiglio del prof. Pende, quella dell'Istituto Terapeutico Romano, alla dose di 5 compresse di un ctgr. di tiroide secca per compressa per 7 giorni di seguito. Le prove sono state eseguite nel settimo giorno, varie ore dopo l'ingestione delle ultime compresse di tiroidina.

OSSERVAZIONE I. — T. A., nefrectomia per tbc.
Iniezione intravenosa ftaleinica; dopo 60' = 32 %.
Iniezione intravenosa ftaleinica; dopo 60' = 37 %.
Esperienza 2ª. — Ingesione per tre giorni di tre compresse per giorno di sostanza tiroide dell'Istituto Sieroterapico Milanese. Non aumento di pressione arteriosa, non tachicardia, non tremori.
Iniezione intravenosa di f. s. f. al terzo giorno dopo dieci ore dall'ingestione di tiroide. Dopo 60' = 47 %.

IV

OSSERVAZIONE II. — P. S., a. 21.
Esperienza 1ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f.; raccolta dopo 60' = 81 %.
Esperienza 2ª. — Somministrazione per sette giorni di 5 compresse pro die di tiroide dell'Istituto Terapeutico Romano. Al 7° giorno dopo 5 h. dalla ingestione della tiroide prova della f. s. f. con iniezione intravenosa e raccolta dopo 60' = 56 %.
La sostanza tiroidea non ha provocato nè tremori, nè midriasi, nè tachicardia.
OSSERVAZIONE III. — O. O., a. 18, lieve infiltrazione specifica apice destro.
Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare dopo 70' = 48 %.
Esperienza 2ª. — Ingestione per 7 giorni di 5 compresse di tiroide dell'Istituto Terapeutico Romano. Al 7° giorno qualche ora dopo l'ingestione di tiroide prova della f. s. f. intramuscolare con raccolta dopo 70' = 63 %. Il paziente ha presentato leggiero aumento della frequenza del polso (da 100 a 114); non tremori.
OSSERVAZIONE IV. — O. A., a. 38, nefrectomia per tbc. renale destra.
Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare dopo 70' = 40 %.

Esperienza 2ª. — Somministarzione per 7 giorni di 5 compresse di tiroide dell'Istituto Terapeutico Romano, la paziente dopo 7 giorni avverte lievissimi tremori, vi è maggior frequenza del polso (da 100 a 120). Dopo 8 ore dall'ingestione dell'ultima compressa di tiroide prova della f. s. f. intramuscolare. Raccolta dopo 70' = 50 %.

OSSERVAZIONE V. — P. V., a. 52, nefrectomia d. per idropionefrosi.

Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 52 %.

Esperienza 2ª. — Ingestione per 7 giorni di 5 compresse di tiroide dell'Istituto Terapeutico Romano; aumento del polso da 94 a 100, lievissimi tremori.

F. s. f. intramuscolare 70' = 57 %.

Concludendo. — Tranne in un caso (2) in cui si ebbe una notevolissima riduzione della eliminazione ftalica (causa intercorrente?), in tutti gli altri si ebbe un sensibile aumento della f. s. f. In nessun caso si è presentata reazione accentuata alla tiroidina, con tremori molto evidenti, forte tachicardia; emotività (grafico IV).

ATROPINA.

Non molto chiari e concordanti sono i risultati delle poche esperienze rese note circa l'influenza dell'atropina sulle secrezioni renali.

L'eccitazione del vago produrrebbe, mediante o non una vaso-dilatazione dei vasi renali, aumento della diuresi. Thomson così ha dimostrato che grandi dosi di atropina nel cane abbassano l'eliminazione dell'acqua e dell'urea. Gray invece sosterrebbe che l'atropina dia aumento della quantità dell'urea. Ginsberg e Douglas Cow dicono che l'atropina dà un rallentamento della diuresi, senza diminuzione della diuresi generale. Horia Slobozianu ha studiato l'azione dell'atropina sulla diuresi di lattanti. Le piccole e le grandi dosi di atropina avrebbero portato aumento dell'eliminazione salina ed acquosa nei bambini che hanno una diuresi rapida; in quelli con eliminazioni lente si ha una diminuzione dell'urina e dei cloruri, meno accentuata con le forti dosi di atropina. Adolf, F. Hecht, Edmund Nobel sostengono che l'azione della atropina si esplichi prima con una poliuria, seguita poi da oliguria, senza alterazione della diuresi totale.

Ho eseguito qualche prova con l'atropina in due gruppi di pazienti. In un primo gruppo ho praticato la iniezione di un mmgr. di solfato di atropina 10-15 minuti prima di praticare la iniezione di f. s. f. Dopo mezz'ora è stata studiata la reazione alla atropina, notando se esisteva midriasi, acceleramento del polso, senso di arsura e di secchezza della bocca.

Nel secondo gruppo di casi invece la iniezione di atropina ha preceduto di due ore la iniezione di f. s. f. La reazione alla atropina è stata egualmente studiata mezz'ora dopo la iniezione di detta sostanza.

I. GRUPPO.

OSSERVAZIONE I. — O. O., a. 50, disturbi gastrici cronici.

Esperienza 1ª. — f. s. f. endovenosa 90' = 52 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di un mmgr. atropina; dopo 15' iniezione endovenosa di f. s. f. raccolta e dosamento dopo 90' = 62 %.

Il paziente non ha presentato nessuna reazione alla atropina.

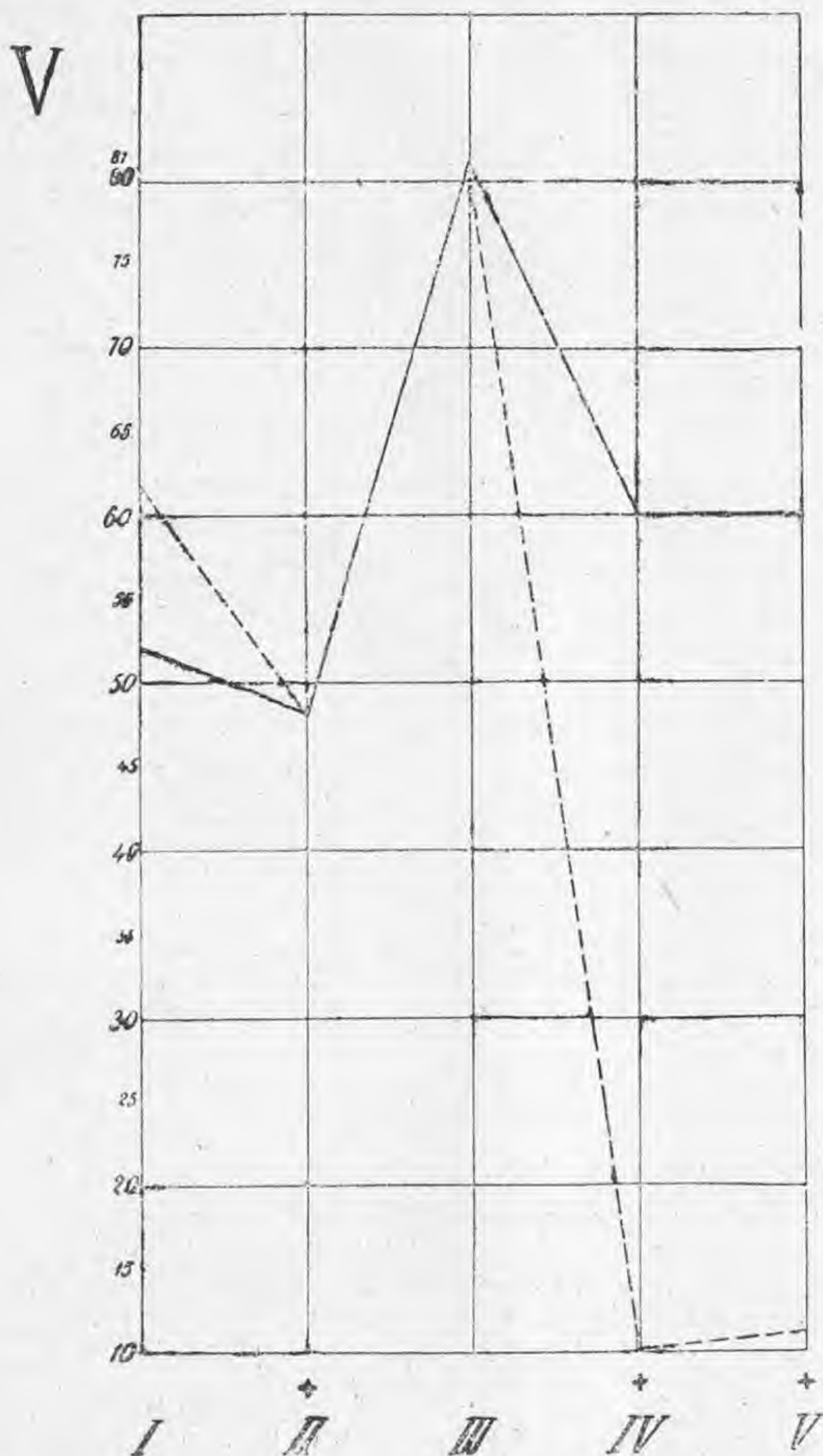
OSSERVAZIONE II. — A. T., a. 66.

Esperienza. 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 48 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di un mmgr. atropina: dopo 15' f. s. f. intramuscolare. Raccolta 70' = 48 %.

Il paziente ha presentato aumento di 24 pulsazioni del polso (da 52 a 76).

OSSERVAZIONE III. — T. S., a. 21.

Esperienza 1ª. — f. s. f. intravenosa 60' = 81 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di atropina. Dopo 20' f. s. f. endovenosa 60' = 81 %.

Il paziente ha presentato solo lieve aumento della frequenza del polso (da 100 a 108).

OSSERVAZIONE IV e V. — G. A., a. 40, asma bronchiale (deformità del setto nasale).

Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 60 %

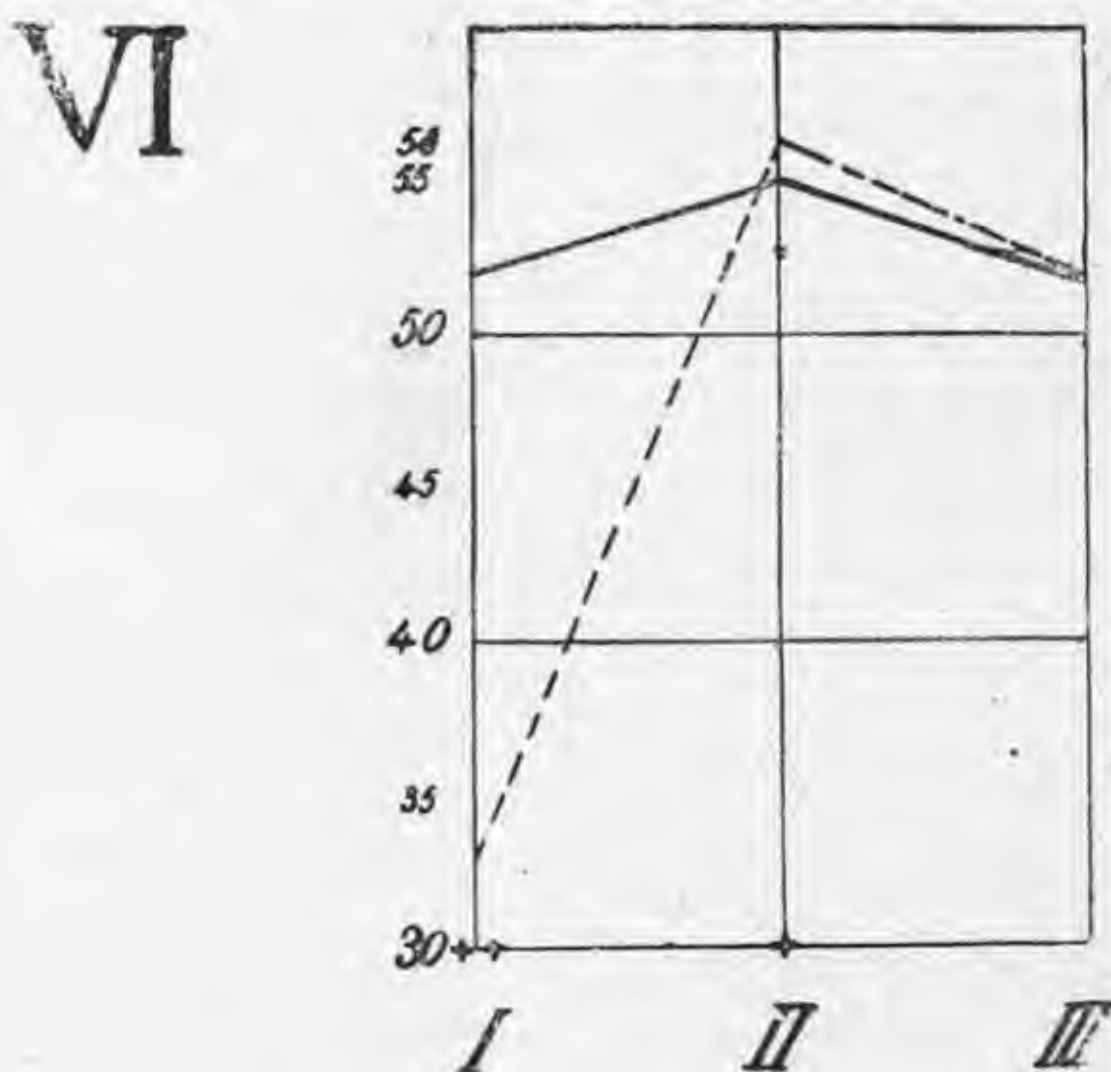
Esperienza 2ª. — Iniezione di un mmgr. di atropina. Dopo 15' iniezione di f. s. f. intramuscolare. Raccolta dopo 120 minuti = 10,3 %.

Il paziente ha presentato una reazione accentuata alla atropina. Polso da 86 a 96, senso di secchezza della bocca ed arsura intensa tanto che ingerisce grande quantità di acqua; discreto stato di agitazione.

Esperienza 3ª. — Iniezione di un mmgr. di atropina. Dopo 15' f. s. f. intramuscolare. Dopo 70' raccolta e dosamento = 11 %. La reazione alla atropina fu identica a quella precedente (accelerazione del polso, arsura, ingestione di molta acqua, agitazione).

Come dimostra la grafica n. 5 annessa, in due casi (2-3) non si notò alcuna alterazione nella eleminazione ftaleinica; in uno di questi casi vi fu netta reazione alla atropina, consistente nella accelerazione del polso di 24 pulsazioni il polso in questo caso era bradicardico = 52). In un caso (1) si è avuto un leggero aumento della eliminazione ftalica. Nel 4° caso, in cui la esperienza fu ripetuta due volte, si ottenne sempre l'identico risultato, consistente in una fortissima diminuzione della ftaleina, di circa i 5/6. Tutte e due le volte la reazione alla atropina fu netta ed intensa con accentuazione specialmente del senso di secchezza della bocca e della sete.

VI

54
55
50
45
40
35
30
I II III

II. Gruppo.

Osservazione I. — M. O., a. 26.

Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 52 %.

Esperienza 2ª. — Iniezioni di atropina. Dopo mezz'ora senso di estenuatezza, midriasi, polso frequentissimo (da 98 a 140), agitazione. Due ore dopo f. s. f. intramuscolare 70' = 36 %.

Osservazione II. — B. G., nefrectomia per tbc.

Esperienza 1ª. — Iniezione di f. s. f. intramuscolare 70' = 55 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione atropina. Dopo mezz'ora polso da 76 a 96 lieve senso di cardiopalmo e di aridezza della bocca. Due ore dopo l'iniezione di atropina f. s. f. intramuscolare 70' = 56 %.

Osservazione III. — P. V., a. 53, nefrectomia per idropionefrosi d.

Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 52 %.

Esperienza 2ª. — Iniezione di atropina. Dopo mezz'ora discreto senso di arsura, lieve midriasi. Dopo due ore dall'atropina f. s. f. intramuscolare 70' = 52 %.

In due di questi tre casi dunque (2-3) non si notò nessuna alterazione della eliminazione ftalica. Nel primo invece vi fu una diminuzione considerevole; in questo caso si era presentata una notevole reazione alla atropina (grafico VI).

Concludendo. — La iniezione di atropina nel maggior numero di casi, sia praticata 15' prima di cominciare la prova della f. s. f., sia praticata due ore prima, non ha dato luogo a variazioni importanti. In un caso in cui la iniezione di atropina,aveva preceduto di 15' si è avuta una fortissima riduzione della ftaleina, risultato che si ripetuto quasi identicamente in una seconda prova. Una forte diminuzione della eliminazione ftalica si è avuto in un caso in cui la iniezione di atropina era stata praticata due ore prima della iniezione di f. s. f. Nei due casi la reazione alla atropina fu accentuata.

PILOCARPINA.

Secondo Adolf, F. Hecht e Edmund Nobel con la pilocarpina si otterrebbe un effetto quasi nettamente contrario a quello che secondo detti autori si otterrebbe con la atropina, e cioè essa darebbe una breve oliguria, seguita da poliuria. Vi sarebbe però diversità di reazione secondo la concentrazione del nutrimento, e cioè le differenze divengono quasi nulle elevando molto la concentrazione alimentare.

Anche per questa sostanza ho fatto due gruppi di esperienze. Nel 1° gruppo ho iniettato un ctgr. di cloridrato di pilocarpina 5' dopo la iniezione di f. s. f., in modo che il massimo della reazione alla pilocarpina avvenisse verso la metà del tempo di durata della prova ftaleinica. Nel 2° gruppo la iniezione di pilocarpina ha preceduto di due ore la iniezione di f. s. f.

È stata giudicata netta ed evidente la reazione nei casi in cui vi sia stato abbondante ptialismo o vomiti; scarsa quando sono comparsi solo i sudori.

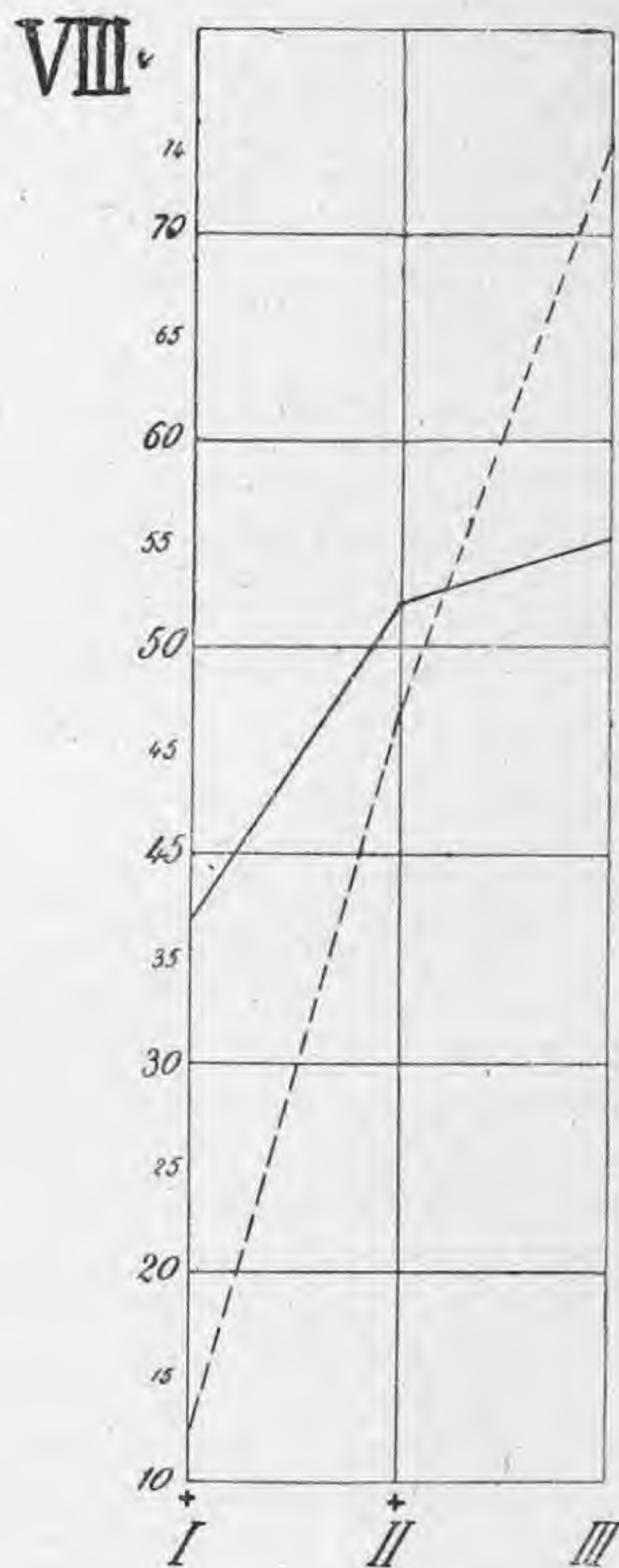
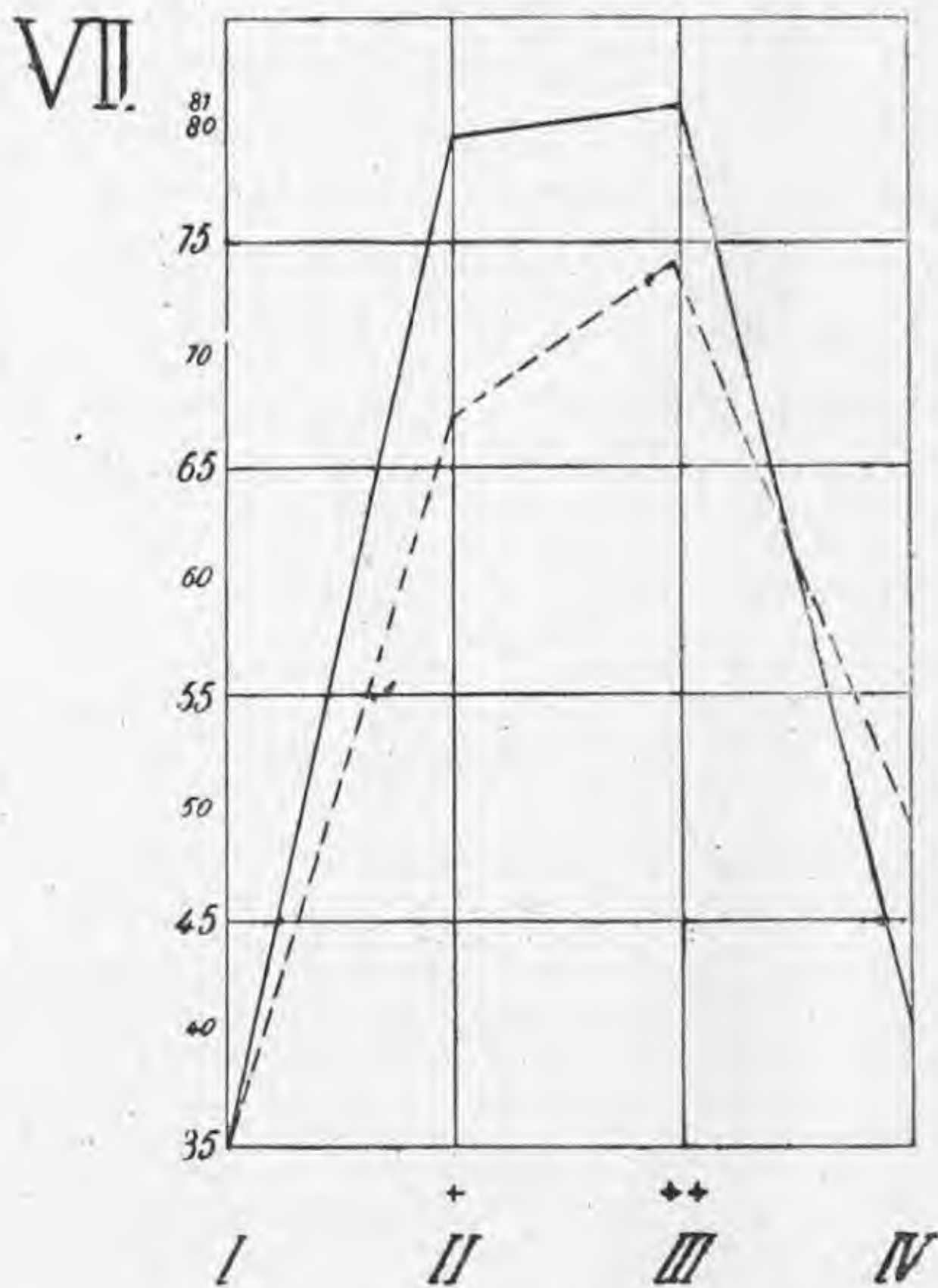
I. Gruppo.

Osservazione I. — T. A., a. 30, nefrectomia per tbc.
Esperienze preliminari: due prove di f. s. f. intravenose con raccolta a 60' hanno dato l'una 32 %, l'altra 37 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f. dopo 5' iniezione di piloacrpina. Salivazione abbondantissima; abbondanti sudori. Raccolta 60' = 35 %.
Osservazione II. — C. C., a. 33, infiltrazione specifica apicale bilaterale.
Esperienze preliminari: due prove intramuscolari di f. s. f. 70' = prima 81 %; seconda 77,5 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione intramuscolare di f. s. f. dopo 5' iniezione di pilocarpina. Sudori abbondantissimi, scarso ptialismo; lieve agitazione, il paziente è molto preoccupato per il sudore abbondante. Raccolta dosamento dopo 70' = 67 %.
Oservazione III. — P. S., a. 21.
Esperienza 1ª. — f. s. f. intravenosa 60' = 81 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione intravenosa di f. s. f. dopo 5' iniezione di pilocarpica. Reazione intensa, ptialismo abbondantissimo, vomiti, agitazione, sudori abbondanti, tremori. Dopo 60' raccolta e dosamento = 73 %.
Osservazione IV. — O. A., a. 65, bronchite cronica.
Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 60' = 40,5 %.
Esperienza 2ª. — f. s. f. intramuscolare. Iniezione di pilocarpina. Reazione scarsa, con soli sudori. Dosamento ftaleina dopo 70' = 49 %.
La grafica n. 7 dimostra chiaramente i risultati.

Un caso (1) non dà nessuna alterazione; il 4° dà una eliminazione ftalica leggermente aumentata. Diminuzione della eliminazione ftalica si ha nel 2° caso,

meno nel 3°. La reazione alla pilocarpina fu accentuata nel 1° e nel 3° caso; quasi assente nel 4°. Fu abbastanza netta nel 2° in cui si aggiunse anche un certo senso di preoccupazione e di agitazione del paziente.

II. Gruppo.

Osservazione I. — L. C., a. 68.
Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 37 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di pilocarpina.
Ptialismo abbondante, sudore intenso, rossore diffuso. Polso da 96 ad 84. Dopo due ore f. s. f. intramuscolare 70' = 12 %.

Osservazione II. — P. V., nefrectomia per idropionefrosi d.
Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 52 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di pilocarpina. Ptialismo abbondante, sudori, polso da 88 a 108. Dopo due ore f. s. f. intramuscolare 70' = 47 %.

Osservazione III. — B. O., nefrectomia tbc.
Esperienza 1ª. — f. s. f. intramuscolare 70' = 55 %.
Esperienza 2ª. — Iniezione di pilocarpina. Sudori, molto scarso ptialismo. Dopo due ore f. s. f. intramuscolare 70' = 74 %.

Nei due primi casi, con una reazione netta alla pilocarpina, la prova della f. s. f. eseguita due ore dopo la iniezione di pilocarpina dette una riduzione di eliminazione ftalica, più evidente specie nel primo caso. Nel terzo caso, con scarsa reazione, si ebbe invece un sensibile aumento della ftaleina (grafica VIII).

Volendo tentare di dare una interpretazione ai risultati di questo gruppo, come a quelli del primo, si potrebbero forse paragonare ai risultati delle esperienze di Nobel, Adolf e Hecht, i quali, come sopra si è detto, hanno trovato che la pilocarpina in un primo periodo dà oliguria e poi poliuria, i risultati ottenuti nel primo gruppo delle esperienze, di cui più importanti quelli del caso 2 e 3. Più difficile riesce invece spiegare i risultati ottenuti con le esperienze del secondo gruppo, i quali sembrerebbero nettamente contradittori. Ben considerando però si vede che nei primi due casi, e specie nel primo, si ebbe una reazione netta alla pilocarpina. Si potrebbe quindi, per analogia a quanto i detti autori hanno ottenuto, pensare che la prova del f. s. f., eseguita nella terza ora, sia capitata ancora nel periodo della inibizione renale, donde la diminuzione della eliminazione ftalica. Per il terzo caso la reazione fu lieve e quindi si dovrebbe supporre più transitorio il periodo di inibizione del rene. La prova ftalica eseguita nella terza ora ha dato un aumento della eliminazione, forse per analogia alla poliuria che gli autori citati ottenevano in un secondo periodo.

***

Le considerazioni fatte però non possono rendersi estranee ad un'altra che riesce evidente alla attenta osservazione dei protocolli delle esperienze eseguite e che è la seguente:

Qualsiasi sostanza sia stata somministrata, sia eccitatrice del sistema simpatico o antagonista, se alla iniezione di essa è seguita una forte reazione del soggetto (tachicardia, cardiopalmo, tremori, vomiti), e specie se si è presentato uno stato di agitazione di emotività, o di lieve ansia, la prova della f. s. f., eseguita subito o nelle prime ore, ha dimostrato una evidente inibizione della funzione renale (confrontare specie i casi 2 e 3 del secondo gruppo delle esperienze sull'adrenalina; il 4° del primo gruppo per l'atropina in cui l'esperienza fu ripetuta due volte con identico risultato; il 1° del secondo gruppo per l'atropina; il 1° caso del secondo gruppo per la pilocarpina ed anche il 2° del primo gruppo).

Al contrario in nessun caso una accentuata reazione del paziente è stata accompagnata da aumento della eliminazione ftalica. Qualche rarissima eccezione si è avuta invece in senso contrario e cioè una diminuzione della eliminazione si è avuta senza notevole reazione del soggetto (confrontare 6° caso del primo gruppo per l'adrenalina; 2° per la tiroidina. Per quest'ultimo però l'omogeneità dei risultati ottenuti in tutti gli altri casi del gruppo in senso contrario farebbe pensare ad una causa intercorrente presentatasi ad alterare il risultato della esperienza).

Ed alla fine di questo ciclo di eperienze io sarei fortemente tentato di citare a dimostrazione di questa mia tesi due casi in cui mi accadde di avere una eliminazione quasi nulla di f. s. f. dopo 60' dalla iniezione intravenosa praticata pochi minuti dopo una iniezione di un cc. di adrenalina al millesimo, che provocò una forte reazione con viva agitazione dei pazienti. La prova fu ripetuta, ugualmente preceduta da iniezione di un mmgr. di adrenalina e si ebbero questa volta cifre concordanti con la K e con quelle di un'altra f. s. f. eseguita in

entrambi i pazienti precedentemente; anzi in uno le cifre erano perfettamente uguali (40); nell'altro leggermente diminuite (da 53 a 46). Non seppi allora spiegarmi la ragione di questo fatto così strano se non attribuendolo alla qualità di f. s. f. che avevo usato; non tenni però conto abbastanza di una circostanza che non mi sento di trascurare ora, e cioè che la seconda volta i due p. non presentarono assolutamente quello stato quasi ansioso che avevano presentato alla prima iniezione di adrenalina; anzi in uno non si notò la menoma reazione, mentre nell'altro essa fu lieve (caso che presentò una leggera diminuzione di ftaleina anche la seconda volta).

Io credo che sarebbe interessante lo studio, e mi propongo di farlo, della funzione renale durante gli stati emotivi, di agitazione, assolutamente estranei alla somministrazione di sostanze medicinali.

Per queste ragioni io sarei disposto ad ammettere che almeno molti fra i risultati ottenuti, piuttosto che ad una azione diretta sul rene del sistema simpatico o parasimpatico, stimolati o depressi dalle varie sostanze, siano dovuti a cause complesse, determinatesi per lo stato di reazione generale di tutti gli organi e sistemi alle sostanze introdotte.

Una sola conclusione di ordine pratico mi sento autorizzato a trarre da queste esperienze, ed è la seguente:

Lo studio della funzione renale non deve essere eseguita mentre il paziente si trova sotto l'azione di sostanze come quelle studiate, ma anche di altre capaci di provocare degli stati di reazione simili a quelli accennati; non solo, ma anche se il paziente si trova in stato di agitazione, di emotività indipendentemente dalla ingestione di medicinali.

BIBLIOGRAFIA.

1. AMBARD. *Relazione sulla innervazione renale al Congresso Internazionale di Urologia.* Roma, aprile 1924.
2. ADOLF, F. HECHT, EDMUD NOBEL. *Weitere Untersuchungen ueber medikamentös beeinflubte Diurese bei Konstanter Nahrungskonzentration.* III Mitteilung, Experimentelle Medizin, Berlin.
3. BRUNN. *Ueber diuresehemmende und diuretische Wirkung des Pituitrins.* Beitr. zur Diuresefrage. II Mitteilung; Zentralbl. f. inn. Med., Ig. 41, n. 39-5,674-679, 1920.
4. CHABANIER et M.lle LEFERT. *Azione comparata degli estratti ipofisari e surrenali sulla secrezione renale.* Seduta della Società francese di Urologia del 14 marzo 1921 (resoconto I. d'Urologia, Tomo 11, pag. 322).
5. DOUGLAS COW. Arch. f. esp. Pathol. u. Pharmakol., 69-393, 1912.
6. HORIA SLOBOZIANN. Iahrb. f. Kinderheilk, 98-176, 1922.
7. GINSBERG. Arch. f. esp. Pathol. u. Pharmakol., 69-311, 1912.
8. LEGUEU et P. FLANDRIN. *Enervation du rein.* La Presse Médicale, 29 Août, 1923, pag. 741.
9. MISASI. *Azione dell'estratto ipofisario sulla diuresi nella pratica infantile.* La Pediatrica, fasc. 17, 1922.
10. PAPIN. *De l'énervation des reins dans les affections douloureuses de cet organe.* Archives franco-belges de chirurgie, t. XXVI, n. 7, Julliet 1923, pag. 615.
11. PENDE. *Endocrinologia, Patologia e Clinica degli organi a secrezione interna.*
12. ROMANI. *Alterazioni delle ghiandole a secrezione interna nel tifo.*
13. THOMSON. Arch. f. Anat. u. Physiol., Abt. 1894; Journ. of Physiol., 15-432, 1894.
14. ZOIA. Relazione sulla innervazione renale al Congresso Internazionale di Urologia di Roma, aprile 1924.

III.

R. Istituto di Elettroterapia e Radiologia dell'Università di Roma,
diretto dal prof. F. Ghilarducci

La diatermia nel morbo di Flajani-Basedow.

Dott. U. Nuvoli, assistente — Dott. C. La Banca.

Nel 1912 il prof. Ghilarducci con una serie di lavori sperimentali studiò l'azione biologica delle correnti di diatermia.

Egli pensò di sfruttare per i suoi studi, l'azione della fluorizina sugli epiteli renali.

Si sa che questa sostanza iniettata sotto cute o somministrata per via orale nella dose di qualche milligrammo fino à qualche centigrammo, a seconda del peso dell'animale, produce una glicosuria la quale da accurate ricerche di molti sperimentatori oggi è ritenuta di esclusiva origine renale.

Infatti nè l'aumento o la diminuzione di temperatura del corpo dell'animale hanno azione sull'eliminazione del glucosio per le urine, nè la glicosuria fluorizinica è accompagnata da iperglicemia; inoltre esperienze molto esaurienti di Zunts hanno dimostrato che iniettando direttamente la fluorizina in una arteria renale di un coniglio, compare quasi subito zucchero nelle urine del rene corrispondente, mentre compaiono solo tracce di zucchero nell'altro rene e tardivamente, dovute all'eccesso di fluorizina che attraverso la circolazione venosa giunge nel circolo generale e passa nell'altro rene.

Il prof. Ghilarducci si valse di questo fenomeno dovuto all'esclusiva attività di un organo quale il rene per studiare le sue modificazioni sotto l'influenza delle correnti di diatermia applicando queste prima direttamente sul rene poi sull'intiero organismo.

Egli ebbe i seguenti risultati:

Applicando la diatermia direttamente sulla regione renale di cavie fluorizinate, ottenne costantemente la inibizione completa della glicosuria fluorizinica.

Con la diatermia generalizzata in cavie pure fluorizinate non riuscì in alcun modo ad influenzare la glicosuria che si produsse colla stessa intensità che negli animali di controllo non sottoposti ad alcun trattamento.

Ne trasse come conseguenza che le correnti di diatermia applicate direttamente hanno una netta influenza sulla secrezione renale inibendo il diabete fluorizinico per un'azione diretta sugli epiteli secernenti o per un'azione sui nervi secretori del rene.

In queste esperienze l'esame istologico dei reni degli animali diatermizzati non mostrò alcuna alterazione apprezzabile. Si poteva quindi da ciò arguire che le correnti di diatermia agissero soltanto sulla funzione degli elementi cellulari del rene senza pregiudicarne la vitalità.

Nè gli esperimenti del prof. Ghilarducci, si arrestarono a questo punto; egli pensò infatti che l'azione svelata dalla diatermia sul rene, non dovesse essere un fenomeno legato al solo elemento renale, ma che la diatermia dovesse invece agire su tutti gli elementi ghiandolari in genere modificandone la funzione e la secrezione.

In una nuova serie di ricerche egli provocò una glicosuria alimentare nelle cavie somministrando a questi animali da 20 a 30 grammi di saccarosio.

Praticò quindi la diatermia della regione apatica e riuscì con questo mezzo ad impedire in modo quasi costante e completo la comparsa dello zucchero nelle urine.

Ciò che aveva dunque intuito riceveva una conferma sperimentale: anche la cellula epatica per effetto della diatermia veniva influenzata nella sua funzione, senza che il microscopio riuscisse a svelare alterazione istologica alcuna.

E che l'effetto fosse esclusivamente dovuto all'azione della diatermia sugli elementi epatici fu dimostrato dal fatto che la diatermia generalizzata in altre cavie non riuscì ad impedire la glicosuria alimentare.

Da quanto sopra, si può arguire che la diatermia agisce con certezza, oltre che sull'elemento renale, anche sull'elemento epatico inibendo la sua azione glicolitica, la sola del resto che sia stata per ora studiata nei riguardi della termopenetrazione.

Il prof. Ghilarducci volle estendere ancora le sue esperienze e diatermizzare la regione epatica in cani in cui era stata operata l'ablazione del pancreas ed in preda a grave diabete pancreatico.

Ottenne costantemente una notevolissima diminuzione dello zucchero nelle urine e della poliuria.

In un caso di diabete grave pancreatico umano la diatermia della regione epatica portò ad identici risultati.

Si potrebbe qui obiettare che la diminuzione dello zucchero nelle urine fosse in questi casi dovuta alla sola azione del calore e non ad una speciale azione biologica delle correnti ad alta frequenza sulla cellula epatica.

Si sa infatti che basta riscaldare un animale reso diabetico per veder diminuire e a volte scomparire lo zucchero dalle urine. Analogamente nei diabetici diminuisce o scompare lo zucchero nelle urine durante attacchi febbrili ad elevata temperatura.

Tale diminuzione o scomparsa è però intimamente legata al rialzo termico e cessa sittosto che la temperatura cade.

Nelle esperienze invece del prof. Ghilarducci la diatermia generalizzata, che riesce ad elevare la temperatura del corpo, e la diatermia di altre regioni che non fossero la regione epatica non ha avuto che scarsa influenza sulla glicosuria, e del tutto transitoria. Colla termopenetrazione di D'Arsonval della regione epatica l'inibizione della glicosuria dura lungamente per parecchi giorni dopo l'applicazione.

Tale effetto postumo duraturo mal si spiegherebbe ammettendo la sola azione del calore a meno che, non si volesse ammettere un'alterazione cellulare prodotta dal calore stesso, alterazione che d'altra parte non si è mai mostrata nei preparati istologici.

In oltre noi abbiamo anche precedentemente veduto impedire dalla diatermia delle regioni renali la glicosuria fluorizinica la quale noi sappiamo essere assolutamente indipendente dalla temperatura del corpo che si elevi sia per cause endogene che per cause esogene.

Questo non breve corso di esperienze, diretto a svelare l'azione biologica delle correnti ad alta frequenza veniva così a mostrare come tali correnti avessero una non piccola azione sugli epiteli ghiandolari; tutta una nuova serie di ricerche veniva così a prospettarsi.

Dietro consiglio del prof. Ghilarducci intrapresi insieme col dott. Costantino La Banca che ne fece oggetto della sua tesi di laurea, lo studio dell'azione della diatermia sulle ghiandole a secrezione interna e, seguendo le direttive del prof. Ghilarducci stesso, sperimentammo la diatermia nella cura del morbo di Flaiani-Basedow.

Sarebbe ora troppo lungo passare in rassegna tutte le teorie sulla patogenesi dell'affezione in questione.

Diremo solo che naufragate le teorie che facevano dipendere la malattia da un'alterazione del sangue, del cuore, del sistema nervoso centrale (protuberanza e bulbo) del simpatico cervicale, ecc., invalse la teoria tiroidea che ancora oggi può dirsi dominante.

Per essa si ammette un'iperfunzione e forse una disfunzione della tiroide. Sarebbe inoltre alterato l'equilibrio fra la funzione nervosa accumulatrice del secreto (sistema autonomo) e quella secretrice e di scarico (sistema simpatico).

Dal predominare dell'una e dell'altra di tali funzioni, derivano forme di Basedow vagotoniche e forme simpatico-toniche.

Non accenneremo nemmeno agli innumerevoli metodi di cura escogitati per questa malattia (cure medicinali, chirurgiche, ormoniche, radiologiche ed elettriche e chirurgiche).

Diremo solo che quasi tutte si sforzano di influenzare la secrezione ghiandolare, tentando di moderarla o di neutralizzarla.

Per quanto sopra abbiamo esposto citando le esperienze del prof. Ghilarducci ed i loro risultati; considerando che il morbo di Flaiani-Basedow è ormai quasi da tutti riconosciuto come dovuto ad un'aumentata funzione tiroidea; l'impiego della diatermia nella cura di questo, viene come conseguenza logica e applicazione pratica delle felici prove sperimentali.

Le correnti di diatermia sono oscillanti ad un numero elevatissimo di interruzione (1.000.000 circa al secondo) e praticamente ad onde non smorzate. Tali correnti hanno la strana proprietà di non stimolare le terminazioni sensitive, sicchè possono attraversare il corpo umano senza dare la purchè menoma sensazione. Nell'attraversare però i tessuti esse dànno luogo ad un forte sviluppo di calore che si produce nell'interno dei tessuti stessi e ciò è provato da numerose esperienze, onde il nome di diatermia o di termopenetrazione attribuito alle applicazioni mediche di tali correnti. La produzione di calore nell'interno del corpo animale è proporzionale direttamente all'intensità della corrente, impiegata, inversamente alla massa di tessuti attraversata da essa e può giungere ad un tal grado da produrre la coagulazione del protoplasma cellulare.

La diatermia usata con speciali accorgimenti tecnici per produrre la coagu lazione del protoplasma prende il nome di elettrocoagulazione.

La diatermia ha azioni biologiche importantissime generali e locali.

Azione generale:

a) Aumenta considerevolmente gli scambi respiratori;

b) Aumenta la termogenesi;

c) Diminuisce la tensione arteriosa.

Azioni locali:

a) Azione inibitrice sui nervi sensitivi onde si dimostra calmante del dolore;

b) Azione risolvente su processi infiammatori acuti e cronici (specialmente sulle artriti);

c) Azione inibitrice sulla funzione degli epiteli secernenti messa in evidenza dal prof. Ghilarducci, su cui si basa la cura del morbo di Flaiani-Basedow.

La diatermia agisce pure sul metabolismo batterico; sono state infatti ad essa sottoposte culture di bac. difterico e si è visto che le tossine estratte da tali culture iniettate nella stessa quantità di quelle estratte da culture di controllo non erano capaci di uccidere gli animali da esperimento come queste ultime facevano.

Azione della diatermia sul diabete fluorizinico dell'uomo.

Per analogia a quanto il prof. Ghilarducci aveva messo in evidenza nel 1912 e per sua ispirazione, abbiamo voluto quest'anno per la prima volta tentare l'azione della diatermia sul diabete fluorizinico dell'uomo. A tale scopo abbiamo provocato in numerosi pazienti una notevole glicosuria mediante iniezioni intramuscolari di cg. 1.1/2-2-2.1/2 di fluorizina ed abbiamo assistito all'evolvere di detta glicosuria la quale non è duratura mai meno di 24 ore.

In seguito abbiamo dapprima sottoposto gli stessi pazienti ad un'ora di diatermia in corrispondenza della regione renale e subito dopo abbiamo iniettata la medesima quantità di fluorizina nella regione glutea. Questa volta all'esame dell'urina fatto con il polarimetro e con il metodo di Fehling notammo appena delle tracce di zucchero le quali sono scomparse in pochissime ore.

La tecnica usata è la seguente: paziente in posizione supina su di un lettino: un elettrode di stagnola delle dimensioni 15 x 10 applicato in corrispondenza della regione renale; l'altro elettrode 15 x 15 fu applicato in corrispondenza del torace. Intensità 1.½-2-2.½. Durata della seduta un'ora. Subito dopo iniezione di cg. 1.½-2-2.½ di fluorizina nella regione glutea; i risultati che meglio vedremo nell'esposizione dei casi sottoposti all'esperienza, dimostrano chiaramente l'azione inibitrice della diatermia anche sull'epitelio secernente renale dell'uomo e sono una conferma di quanto aveva già detto il prof. Ghilarducci nel 1912.

Per provare che i risultati sono dovuti realmente all'azione della diatermia sui reni, abbiamo creduto opportuno e necessario eseguire la diatermia generalizzata degli stessi pazienti usando le medesime norme ed i medesimi elettrodi delle sedute precedenti e subito dopo iniettare cg. 1.½-2-2.½ di fluorizina

come prima, nella regione glutea. All'esame dell'urina abbiamo riscontrato una notevole quantità di zucchero e la glicosuria non è scomparsa mai prima di 24 ore.

La tecnica usata è la seguente:

Paziente in posizione supina su di un lettino ricoperto di tela isolante: l'elettrode 15 x 20 applicato in corrispondenza dei polpacci: l'altro 15 x 15 applicato in corrispondenza delle braccia. Intensità A 1.½-2-2.½. Durata 1 ora subito dopo iniezione di cg. 1.½-2-2.½ di fluorizina.

Nei casi che esponiamo abbiamo avuto i seguenti risultati:

Caso I. — 5 dicembre 1922 (prima serie di esperienze). — D. Ch., anni 52, affetta da epitelioma della guancia sinistra (vitto comune). Ore 9: iniezione intramuscolare nella regione glutea di cg. 1.½ di fluorizina.

Ore 11. — All'esame dell'urina fatto con il polarimetro e con il metodo di Fehling si riscontra il 7 per 1000 di zucchero; albumina ed altri componenti patologici assenti.

Ore 13. — L'esame dell'urina ci rivela il 7 ‰ di zucchero. — Ore 15: 7 ‰. — Ore 17: 7 ‰. — Ore 19: 5.450 ‰.

6 dicembre 1922. — Ore 9. L'esame dell'urina ci rivela il 2.250 ‰. — Ore 11. Appena tracce di zucchero.

8 dicembre 1922 (seconda serie di esperienze). — Ore 16: diatermia della regione renale di 1 ora secondo la tecnica già detta e subito dopo iniezione intramuscolare di cg. 1.½ di fluorizina.

Ore 19. — L'esame dell'urina ci rivela 1.750 ‰ di zucchero. — Ore 20.½: appena tracce di zucchero.

9 dicembre 1922. — Ore 9: urina completamente priva di zucchero.

11 dicembre 1922 (terza serie di esperienze). — Ore 16: diatermia generalizzata di un'ora secondo la tecnica già detta e subito dopo iniezione della stessa quantità di fluorizina.

Ore 19. — L'esame dell'urina ci rivela il 7.650 ‰ di zucchero. — Ore 20: 7.650 ‰ di zucchero.

12 dicembre 1922. — Ore 9. L'esame di urina rivela il 5 ‰ di zucchero. — Ore 11: 3 ‰. — Ore 15: 2.750 ‰. — Ore 17: tracce di zucchero. — Ore 19: orine completamente prive di zucchero.

Possiamo dire di avere ottenuto in questo primo caso riduzione notevole della glicosuria solo diatermizzando la regione renale e scomparsa dopo circa 3 ore.

Caso II. — 10 dicembre 1922 (prima serie di esperienze). — C. P., anni 51, affetto da epitelioma labbro inferiore (vitto comune). Ore 9: iniezione intramuscolare di cg. 1.½ di fluorizina.

Ore 11. — L'esame dell'urina rivela il 5.450 ‰ di zucchero, albumina ed altri componenti patologici assenti. — Ore 13: L'esame dell'urina rivela il 5.450 ‰ di zucchero. — Ore 15: 5.450 ‰. — Ore 17: 4.250 ‰. — Ore 19: 4.250 ‰.

11 dicembre 1922. — Ore 11: Urina completamente priva di zucchero.

13 dicembre 1922 (seconda serie di esperienze). — Ore 14: diatermia della regione renale di un'ora e subito dopo iniezione intramuscolare della stessa quantità di fluorizina.

Ore 17. — L'esame dell'urina rivela il 2 ‰ di zucchero. — Ore 19: 1.350 per mille. — Ore 20.30: appena tracce di zucchero.

15 dicembre 1922 (terza serie di esperienze). — Ore 16: diatermia generalizzata di un'ora e subito dopo iniezione della stessa quantità di fluorizina.

Ore 19. — L'esame dell'urina rivela il 6.250 ‰ di zucchero. — Ore 20.30: idem.

16 dicembre 1922. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 5 ‰ di zucchero. — Ore 11: idem.

16 dicembre 1922. — Ore 13: L'esame dell'urina rivela il 3.450 ‰ di zucchero. — Ore 20.30: tracce di zucchero.

In questo secondo caso abbiamo ottenuto riduzione notevole della glicosuria solo dopo la diatermia della regione renale e scomparsa dopo circa 6 ore.

CASO III. — 18 dicembre 1922 (prima serie di esperienze). — C. M., a. 48, affetto da epitelioma della guancia destra (vitto comune). — Ore 9: iniezione intramuscolare nella regione glutea di cg. 1.½ di fluorizina.

Ore 11. — All'esame dell'urina, fatto secondo il metodo usato antecedentemente, si riscontra il 6.75 ‰ di zucchero. Albumina ed altri componenti patologici assenti. Ore 13: L'esame dell'urina rivela il 6.550 ‰ di zucchero. — Ore 17: 6 ‰. — Ore 20.30: idem.

19 dicembre 1922. Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 2.450 ‰ di zucchero. — Ore 11: tracce di zucchero.

20 dicembre 1922 (seconda serie di esperienze). — Ore 15: diatermia della regione renale di un'ora secondo la tecnica già detta e subito dopo iniezioni di cg. 1.½ di fluorizina.

Ore 18. — L'esame dell'urina rivela il 0.950 ‰ di zucchero. — Ore 20: tracce di zucchero.

22 dicembre 1922 (terza serie di esperienze). — Ore 15: diatermia generalizzata e subito dopo iniezione della stessa quantità di fluorizina.

Ore 18. — L'esame dell'urina rivela il 7 ‰ di zucchero. — Ore 20: idem.

23 dicembre 1922. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 4 ‰ di zucchero. — Ore 13: 2.750 ‰. — Ore 19: 0.750 ‰. — Ore 20.30: tracce di zucchero.

In questo terzo caso abbiamo notato inibizione quasi totale della glicosuria quasi immediatamente dopo l'applicazione della diatermia (meno di due ore).

CASO IV. — 20 gennaio 1923 (prima serie di esperienze). — D. E., anni 18, affetta da Lupus (vitto comune). — Ore 9: iniezione intramuscolare di cg. 2 di fluorizina nella regione glutea.

Ore 12. — L'esame dell'urina rivela il 9.500 ‰ di zucchero. — Ore 16: idem. — Ore 20: 6 ‰.

21 gennaio 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 3.250 ‰ di zucchero. — Ore 12: 1 ‰. — Ore 16: tracce di zucchero.

23 gennaio 1923 (seconda serie di esperienze). — Ore 15: diatermia di 1 ora della regione renale e subito dopo iniezione intramuscolare nella regione glutea di cg. 2 di fluorizina.

Ore 18. — L'esame dell'urina rivela il 2 ‰ di zucchero. — Ore 20.30: tracce di zucchero.

25 gennaio 1923 (terza serie di esperienze). — Ore 15: diatermia generalizzata di un'ora e subito dopo iniezione di cg. 2 di fluorizina.

Ore 19. — L'esame dell'urina rivela il 10.250 ‰ di zucchero.

26 gennaio 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 6.700 ‰ di zucchero. — Ore 16: 5 ‰. — Ore 19: 0.550 ‰. — Ore 20.30: tracce di zucchero.

In questo quarto caso, pure avendo iniettato una quantità superiore di fluorizina, cioè cg. 2, abbiamo notato riduzione abbondante di zucchero e scomparsa totale dopo circa 4 ore.

CASO V. — 16 febbraio 1923 (prima serie di esperienze). — F. F., anni 64, affetto da epitelioma della regione zigomatica sinistra (vitto comune). — Ore 9: iniezione intramuscolare di cg. 2 di fluorizina.

Ore 12. — L'esame dell'urina rivela il 10.350 ‰ di zucchero. — Ore 16: idem. — Ore 20: 5.700 ‰.

17 febbraio 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 2 ‰ di zucchero. — Ore 12: tracce di zucchero.

19 febbraio 1923 (seconda serie di esperienze). — Ore 15: diatermia di 1 ora dalla regione renale e subito dopo iniezione intramuscolare della stessa quantità di fluorizina.

Ore 18. — L'esame dell'urina rivela l'1.930 ‰ di zucchero. — Ore 20: tracce di zucchero.

22 febbraio 1923 (terza serie di esperienze). — Ore 15: diatermia generalizzata di un'ora e subito dopo iniezione intramuscolare della stessa quantità di fluorizina.

Ore 18. — L'esame dell'urina rivela il 10.350 ‰ di zucchero. — Ore 20.30: 10 per mille.

23 febbraio 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 6.370 ‰ zucchero. Ore 12: 6 ‰. — Ore 16: 3 ‰. — Ore 20: tracce di zucchero.

Anche in questo quinto caso pure iniettando cg. 2 di fluorizina abbiamo ottenuto la scomparsa della glicosuria dopo circa 5 ore.

Caso VI. — 10 marzo 1923 (prima serie di esperienze). — F. C., anni 18, affetto da peritonite tubercolare (vitto comune). Ore 9: iniezione intramuscolare di cg. 2.½ di fluorizina.

Ore 12. — L'esame dell'urina rivela il 13.450 ‰ di zucchero. — Ore 16: idem. — Ore 20: 7 ‰.

11 marzo 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 3.450 ‰ di zucchero. — Ore 12: 2 ‰. — Ore 16: tracce di zucchero.

13 marzo 1923 (seconda serie di esperienze). — Diatermia di un' ora e mezza della regione renale (intensità A. 2-2.½) e subito dopo iniezione intramuscolare della stessa quantità di fluorizina.

Ore 18.30 — L'esame dell'urina rivela il 3.130 ‰ di zucchero. — Ore 20.30: 0.700 ‰.

16 marzo 1923 (terza serie di esperienze). — Ore 15: diatermia generalizzata di un'ora e mezza e subito dopo iniezione della stessa quantità di fluorizina.

Ore 18.30. — L'esame dell'urina rivela il 14.950 ‰ di zucchero. — Alle ore 20.30: idem.

17 marzo 1923. — Ore 9: L'esame dell'urine rivela il 7 ‰ di zucchero. — Ore 12: idem. — Ore 18: 4.250 ‰. — Ore 20: 2 ‰.

18 marzo 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela tracce di zucchero. — Ore 12: Urina priva di zucchero.

In questo VI caso pure iniettando una quantità superiore di fluorizina, abbiamo ottenuto con la diatermia della regione renale di un'ora e mezza (A. 2-2.½) una riduzione notevole della glicosuria e scomparsa dopo poche ore.

Caso VII. — 20 aprile 1923 (prima serie di esperienze). — T. A., anni 19, affetta da lupus (vitto comune). Ore 9: iniezione intramuscolare di cg. 2.½ di fluorizina.

Ore 12. — L'esame dell'urina rivela il 12.750 ‰ di zucchero. — Ore 18: 10 ‰.

24 aprile 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 14 ‰ di zucchero. — Ore 16: 1.250 ‰. — Ore 20: tracce di zucchero.

27 aprile 1923 (seconda serie di esperienze). — Ore 17: diatermia di 1 ora e mezza della regione renale e subito dopo iniezione intramuscolare della stessa quantità di fluorizina.

Ore 19. — L'esame dell'urina rivela il 2.950 ‰ di zucchero. — Ore 21: 0.450 per mille.

28 aprile 1923. — Ore 9: L'urina priva di zucchero.

30 aprile 1923 (terza serie di esperienze). — Ore 15: diatermia generalizzata di un'ora e mezza e subito dopo iniezione intramuscolare della stessa quantità di fluorizina.

Ore 18.30. — L'esame dell'urina rivela il 13 ‰ di zucchero.

1° maggio 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 5 ‰ di zucchero. — Ore 16: 3 ‰. — Ore 20: tracce di zucchero.

2 maggio 1923. — Ore 9: urine completamente prive di zucchero.

Anche in questo VII caso abbiamo ottenuto il risultato simile al precedente.

Caso VIII. — 15 maggio 1923 (prima serie di esperienze). — D. M., a. 50, affetto da epitelioma regione superiore guancia destra (vitto comune). Ore 9: iniezione intramuscolare di cg. 2.½ di fluorizina.

Ore 12. — L'esame dell'urina ci rivela il 12.½ ‰ di zucchero. — Ore 20: 5 per mille.

16 maggio 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina ci rivela il 3 ‰ di zucchero.

18 maggio 1923 (seconda serie di esperienze). — Ore 15: diatermia di 1 ora e mezza della regione renale e subito dopo iniezione di cg. 2.½ di fluorizina.
Ore 18.30: L'esame dell'urina rivela il 3.150 ‰ di zucchero. — Ore 20.30: 0.707 per mille.
19 maggio 1923. — Ore 9: urina priva di zucchero.
21 maggio 1923 (terza serie di esperienze). — Ore 15: diatermia generalizzata di un'ora e mezza e subito dopo iniezione di fluorizina.
Ore 19. — L'esame dell'urina rivela l'8.250 ‰ di zucchero.
22 maggio 1923. — Ore 9: L'esame dell'urina rivela il 6.250 ‰ di zucchero. — Ore 12: 6 ‰. — Ore 18: 2.900 ‰. — Ore 21: tracce di zucchero.
23 maggio 1923. — Ore 9: Urine prive di zucchero.
Anche nel presente caso i risultati sono simili ai precedenti.

Per conclusione di quanto consta nei casi sopra indicati possiamo dire che nell'uomo, come nelle cavie, la inibizione quasi completa della glicosuria accade esclusivamente nel rene dopo pochissimo tempo e questo fatto conferma il meccanismo renale della glicosuria fluorizinica; che inoltre l'iniezione si verifica senza disturbi soggettivi e oggettivi degni di nota da parte dei pazienti.

APPLICAZIONE DELLA DIATERMIA DEL MORBO DA BASEDOW.

Fondandoci sopra i concetti dedotti dagli studi sperimentali, cioè dell'azione biologica inibitrice delle correnti di diatermia sugli epiteli di secrezione, il prof. Ghilarducci credette che una simile azione potesse esercitarsi anche sopra l'epitelio della tiroide, e se la causa prima del morbo di Basedow, come ormai da più si ammette, risiede in una ipersecrezione tiroidea, era naturale che la sindrome basedowiana dovesse essere notevolmente influenzata e modificata dal trattamento diatermico.

Infatti i casi curati l'anno scorso nel nostro Istituto diedero dei risultati molto soddisfacenti.

Le esperienze eseguite per la prima volta quest'anno in rapporto al diabete fluorizinico dell'uomo hanno ancora una volta confermata l'azione inibitrice della diatermia sugli epiteli secernenti, e ci hanno spinto a mettere di nuovo in prova detto mezzo terapico, con la fiducia di ottenerne i più benefici effetti.

I casi che esporremo sono molto eloquenti:

CASO I. — L. Romolo, anni 25. Da 4 mesi accusa facile stanchezza muscolare, vertigini, senso di calore cutaneo e palpitazione molesta specie durante il lavoro.
E. O. — Stato generale deperito, masse muscolari flaccide, pannicolo adiposo scarso.
All'esame del volto si nota esoftalmo bilaterale non molto notevole.
Graefe e Moebius assenti.
All'esame del collo si nota ingrandimento della tiroide specie a carico del lobo d., circonferenza massima del collo cm. 42.
Torace. — Nulla di notevole.
Addome. — Nulla di notevole.
Apparato cardiovascolare. — Cuore nei limiti; tuoni netti; polso frequente (104 p.), molle ritmico, ampiezza d'onda normale.
Sistema nervoso. — Tremori marcati a carico delle mani e delle dita a scosse rapide e uguali per ampiezza. Riflessi tendinei e periostei aumentati. Riflesso O. C. assente.
Sono state praticate 25 sedute di diatermia della durata di 20 minuti (da 1 ad 1.½ amp.).

Dopo la prima seduta le pulsazioni sono scese a 94 e tali si sono mantenute anche dopo 20 minuti dall'applicazione.

In seguito le pulsazioni sono ancora notevolmente diminuite di numero e dopo la 9ª applicazione le pulsazioni sono discese al di sotto di 80, oscillando da 72 a 76 e tali si sono mantenute in tutte le sedute successive, anche quando queste, come si è fatto verso l'ultimo, gli sono state praticate con intervalli di sette giorni.

La tiroide è diminuita considerevolmente di volume.

La circonferenza del collo è infatti di 39 cent., la diminuzione di volume è specie a carico del lobo sinistro.

Il riflesso O. C. che era assente e qualche volta anche presente prima del trattamento, dopo la decima seduta è stato sempre presente.

Il p. si è ritenuto come guarito e non si è più presentato al nostro ambulatorio.

Caso II. — D. Pia, anni 17. Da 4 anni si è accorta di avere il collo ingrossato e gli occhi sporgenti e lucidi, accusa astenia grave e fastidioso senso di palpitazione. Facile emotività.

E. O. — Condizioni generali scadute. Masse muscolari flaccide. Pannicolo adiposo scarso. A carico della faccia si nota marcato esoftalmo bilaterale, sguardo fisso e lucente. Moebius e Graefe assenti.

A carico del collo si nota che la tiroide è aumentata di volume. Circonferenza massima cent. 35.

Apparato cardiovascolare. — Cuore nei limiti; polso ritmico regolare frequente (120 puls.) facilmente depressibile.

Sistema nervoso. — Facile emotività. Tremori marcatissimi degli arti sup. delle mani e delle dita. Riflessi tendinei e periostei aumentati.

È stata sottoposta a 22 sedute di diatermia (20 minuti da 1 a 1.½ amp.).

Dopo la 12ª seduta le pulsazioni sono scese a 90 oscillando da 84 a 92 e tali si sono mantenute in seguito.

La resistenza elettrica inferiore al normale prima del trattamento è sensibilmente aumentata.

L'esoftalmo è sensibilmente ridotto. Lo sguardo ha perduto la fissità caratteristica e la lucentezza.

La circonferenza del collo è di 34 cent. La consistenza della tiroide è diventata molle elastica.

Tale stato si è mantenuto invariato lungo tutto il periodo della nostra osservazione che ammonta ad un anno dopo la cessazione della cura.

Caso III. — C. Rosa, anni 19. Da circa quattro anni ha notato sporgenza dei bulbi oculari e fissità dello sguardo, grave deperimento organico, facile emotività, palpitazione e senso di tremore pel tronco e gli arti.

La p. ha anche notato rialzi termici irregolari, ma specialmente serali e forti sudorazioni notturne.

Tosse e catarro. Da solo due anni nota lieve ingrossamento del collo.

E. O. — Stato generale assai deperito. Pannicolo adiposo scarsissimo.

A carico della faccia si nota esoftalmo bilaterale. Moebius accennato. Graefe assente. A carico del collo si nota la tiroide ingrandita *in toto* (circonferenza massima 33 cm.).

Torace. — Abbassamento e riduzione di suono dell'apice d. su cui si ascolta respiro aspro e rantoli fini inspiratori. Esame dello sputo positivo pel bacillo di Koch.

Apparato cardiovascolare. — Cuore nei limiti; primo tono oscuro, secondo tono netto, polso piccolo, frequente (106 puls.) facilmente depressibile.

Sistema nervoso. — Facile emotività. Tremori evidentissimi a carico delle mani e delle dita, riflessi tendinei e periostei accentuati.

Riflesso oculo-cardiaco presente.

È stata sottoposta a 20 sedute di diatermia (20 min. 1 amp.) dopo la terza seduta le pulsazioni sono scese ad 86 e dopo la sesta a 80; in seguito sono ancora diminuite sino a 78 oscillando da 78 a 88.

Dopo la decima seduta, essendo stata l'inferma colta da febbre serale alta (38°.5) tosse con espettorato, le pulsazioni sono risalite nuovamente sino a sorpassare le 95.

La circonferenza del collo al livello della tiroide è di 32 cm. Scomparso il tremore degli arti.

L'esoftalmo è sensibilmente ridotto.

La resistenza elettrica è notevolmente aumentata.

Il riflesso o. c. è stato sempre presente sia prima che dopo la cura.

Abbiamo potuto seguire la p. solo per 5 mesi dopo la cura. Il suo stato rispetto al morbo di Basedow permase soddisfacente, andarono invece aggravandosi i fatti polmonari. Dopo tale tempo la p. non si è più presentata al nostro ambulatorio.

Caso IV. — V. Giovanni, anni 53. Nel dicembre u. s., appena rimessosi da una broncopolmonite influenzale il p. ha notato che i suoi occhi diventavano sporgenti e fissi, contemporaneamente dimagrimento notevole e palpitazione.

E. O. — Stato generale discreto. Pannicolo adiposo scarso; si nota esoftalmo accentuato. Graefe e Moebius presenti.

A carico del collo si ha lieve ipertrofia dell'istmo e del lobo d. della tiroide. Circonferenza massima del collo cm. 37.½.

Torace e adddome nulla di notevole.

Apparato cardiovascolare. — Cuore nei limiti. Toni netti. Polso piuttosto ampio, ritmico, frequente (112 puls.) a pressione un po' aumentata.

Sistema nervoso. — Evidentissimi tremori delle mani e delle dita. Aumento di riflessi.

È stato sottoposto a cinque sedute di diatermia (20 minuti, un amp.).

Dopo la terza seduta le pulsazioni sono scese a 90 e dopo la quinta a 86, oscillando da 86 a 88.

La circonferenza alla base del collo è discesa a 37 cm. I tremori sono scomparsi. Il p. è stato seguito per circa 3 mesi dopo la cura durante i quali le condizioni si sono mantenute stazionarie.

Caso V. — C. Elisa, anni 28. Da 5 anni accusa fastidioso senso di palpitazione, tremore intenso alle mani, grande stanchezza muscolare, temperamento impulsivo e facilmente emozionabile.

Da qualche tempo questi disturbi si sono accentuati e l'inferma ha notato anche notevole dimagrimento.

E. O. — Condizioni generali deperite. A carico del viso si nota esoftalmo marcato bilaterale. Graefe e Stelwag presenti; Maebius assente; a carico del collo si nota che la tiroide è aumentata di volume specie a carico del suo lobo destro; circonferenza massima del collo 33 cm.

Apparato cardiovascolare. — Cuore un po' ingrandito in tutti i diametri, toni oscuri, polso ritmico, piccolo, molle frequente (puls. 98).

Sistema nervoso. — Facile emotività, tremori accentuati delle mani e delle dita, riflessi aumentati.

Riflesso oculocardiaco presente.

Sono state praticate sei sedute di diatermia.

Dopo la terza seduta le pulsazioni sono scese ad 86 e dopo la quinta a 84, oscillando ora da 82 a 86. I tremori sono diminuiti. Il trattamento in questo caso non fu completato perchè la p. contenta del suo miglioramento non si è più presentata.

Caso VI. — B. Carmela, di anni 19, da Chieti, nubile, donna di casa. Nessun dato ereditario degno di nota.

Mestruata a 12 anni le mestruazioni sono state normali per ritmo, ma sempre abbondanti e dolorose.

Circa la recente malattia racconta che un anno fa cominciò a notare ingrossamento del collo nella sua parte inferiore, ingrossamento che è andato in seguito aumentando di volume. Quasi nello stesso tempo sarebbero comparsi cardio-palmo e affanno accompagnati da dolori puntori alla regione cardiaca. Questi disturbi si sono fatti ora più intensi e compaiono con la massima facilità anche in seguito a sforzi non esagerati. Ha notato lieve sporgenza dei bulbi oculari.

Riferisce di non aver fatta nessuna cura.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare. Stato generale di nutrizione scadente.

All'esame del volto si nota un modico esoftalmo bilaterale, simmetrico pel grado. Presente il sintomo di Stelwag. Appena accennato il Moebius. Presente il riflesso oculo-cardiaco. I movimenti di convergenza dei bulbi oculari sono normali.

All'esame del collo si vede una manifesta tumefazione della tiroide che interessa i due lobi in egual misura: sulla cute che la ricopre non si vedono nè tronchi nè plessi venosi. Con la palpazione non si percepisce nessun fremito, con l'ascoltazione nessun rumore.

Circonferenza massima del collo 30 cm.

Torace: nulla di notevole.

Apparato cardiovascolare. — Il cuore si presenta un po' ingrandito in tutti i suoi diametri. Toni deboli.

Il polso sulla radiale ha una frequenza di 110 pulsazioni al minuto primo; è ritmico, depressibile, piccolo.

Addome nulla di notevole; fegato e milza nei limiti normali.

Sistema nervoso: a carico delle mani, tremori a piccole scosse, frequenti, irregolari specie a sinistra. Aumento di tutti i riflessi tendinei e periostei. Nessun disturbo della sensibilità.

È stata sottoposta a 20 sedute di diatermia della durata di 20 minuti (intensità A. 1).

Dopo la prima seduta le pulsazioni sono scese a 98 e tali si sono mantenute anche dopo 20 minuti dall'applicazione.

In appresso le pulsazioni sono ancora notevolmente diminuite di numero e dopo la decima applicazione sono discese al di sotto di 80, oscillando da 71 a 78 e tali si sono mantenute nelle sedute successive.

La circonferenza del collo al livello della tiroide è di 29 cm.

L'esoftalmo è quasi completamente scomparso. Riflesso oculo-cardiaco assente. La resistenza elettrica è sensibilmente aumentata. I tremori sono scomparsi completamente. Stato generale soddisfacente.

Le condizioni della p. si sono mantenute tali per tutto il tempo della nostra osservazione durata circa 6 mesi.

Caso VII. — C. Filomena, di anni 29, da Cassino, nubile, donna di casa. Nulla di notevole dal lato ereditario.

Mestruata a 14 anni le mestruazioni sono state sempre regolari per ritmo, quantità e qualità.

Due anni fa provò un grande spavento perchè vide cadere un bambino da una finestra della casa ove abitava.

Essendo in quei giorni mestruata, la mestruazione scomparve per non ricomparire il mese successivo.

Circa tre mesi fa l'inferma notò che i bulbi oculari si erano fatti più prominenti del normale. Quasi contemporaneamente osservò in corrispondenza della regione anteriore del collo, una tumefazione la quale non le provocava alcuna molestia. Spesso aveva senso di palpitazione e tremore alle mani; qualche volta senso subiettivo di calore specie al volto. La tumefazione del collo a mano a mano è aumentata.

E. O. — Lo stato generale di nutrizione dell'inferma è discreto; al momento dell'esame appare molto agitata.

All'esame della faccia si nota che i bulbi oculari sono sporgenti. Presenti i sintomi di Stelwag e Graefe. Riflesso oculo-cardiaco presente.

All'esame del collo si constata che la tiroide è molto ingrandita. Tanto a carico del lobo destro che del sinistro, la cui palpazione non rivela nessun fremito.

Circonferenza massima del collo cm. 30.

Torace: nulla d'importanza.

Apparato cardiovascolare: il cuore è un po' ingrandito specie a sinistra. All'ascoltazione toni netti. Il polso sulla radiale ha una frequenza di 99 pulsazioni al m'. È ritmico, ampio, molle.

Sistema nervoso. — Tremore rapido, ritmico, delle mani con oscillazioni fini, quasi uniformi. Sensibilità normale; riflessi tendinei e periostei aumentati.

Si sono praticate 15 sedute di diatermia della durata di 20 minuti ognuna (intensità A. 1).

Dopo la terza seduta le pulsazioni sono discese a 87, dopo l'ottava a 80 e in seguito sono ancora diminuite sino a 72 oscillando tra 72 e 80.

La circonferenza massima del collo è diminuita di cm. 1.½ (28.½ cm.). L'esoftalmo è quasi del tutto scomparso: riflesso oculo-cardiaco presente.

Stato generale migliorato. Scomparsa dei tremori delle mani: resistenza elettrica aumentata.

La p. è stata seguita per circa sei mesi.

Caso VIII. — C. Concettina, di anni 28, da Roma. Nell'anamnesi famigliare c'è da notare che la mamma, affetta da morbo di Basedow è morta all'età di 54 anni per scompenso cardiaco. Una sorella di 34 anni è affetta da acromegalia.

Mestruata a 14 anni l'inferma è stata sempre bene fino all'età di 16 anni epoca in cui ebbe delle coliche appendicolari. A 21 anni si maritò con un uomo sano ed ebbe 3 gravidanze di cui l'ultima non condotta a termine.

Circa l'attuale malattia l'inferma racconta che 13 anni or sono cominciò ad avvertire una maggiore frequenza e concitazione dell'azione cardiaca; e spesso, specie di notte, era presa da un senso di ansia precordiale e palpitazione, accompagnato da affanno e da senso di oppressione che durava un'ora o due.

Nello stesso tempo avvertì tremori ora generali ora limitati alle mani. Spesso aveva vertigini. Dopo qualche tempo da un sanitario che la visitò le fu fatto notare che aveva una tumefazione al collo ed un lieve grado di esoftalmo.

Le condizioni in appresso si sono aggravate.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare, nutrizione alquanto deperita.

All'esame del volto si nota che i bulbi oculari si presentano sporgenti da ambo i lati. Sono presenti i sintomi di Graefe e Moebius. Riflesso oculo-cardiaco presente.

All'esame del collo si osserva nella sua porzione anteriore una tumefazione dovuta ad ingrossamento della ghiandola tiroide che presenta il suo sviluppo maggiore a carico del lobo destro.

La circonferenza massima del collo è di 31 cm.

Torace: nulla di notevole.

Apparato cardio-vascolare. — Ingrandimento dell'aia cardiaca *in toto;* la punta si palesa al quinto spazio intercostale un cm. all'esterno dell'emiclaveare. L'ascoltazione fa sentire il primo tono netto sulla punta ed il secondo tono lievemente rinforzato sulla polmonare.

Il polso sulla radiale ha una frequenza di 105 pulsazioni al minuto primo; è ritmico, molle, piccolo.

Sistema nervoso. — Tremori delle mani quando sono distese; tali tremori sono rapidi, ritmici con oscillazione fine quasi uniformi. Spesso movimenti coreici dell'arto inferiore destro e dell'arto superiore sinistro, forte aumento dei riflessi tendinei e periostei.

Si sono praticate 36 sedute di diatermia della durata di 20 minuti ognuna (intensità A. 1). Dopo la prima seduta le pulsazioni sono diminuite a 88 e successivamente si sono mostrate oscillanti tra 88 e 80 sino alla settima seduta. In questo periodo si è avuto un miglioramento delle condizioni generali, ma persiste quasi immutato l'esoftalmo. Nel periodo intercorrente tra la settima seduta e la ventesima le condizioni generali sono ancora migliorate, scomparsi i disturbi subiettivi; i tremori delle mani sono diminuiti, le pulsazioni sono ridotte da 80 a 68 oscillando verso la fine tra 75 e 68. Il gozzo è scomparso così pure l'esoftalmo.

Nelle sedute successive fatte anche a distanza di una settimana le condizioni della paziente sono andate sempre migliorando. Resistenza elettrica aumentata.

La paz. è stata seguita per un anno: le condizioni sono persistite ottime.

In questo periodo è rimasta incinta e attualmente sopporta benissimo la sua gravidanza.

Caso IX. — M. Rosa, di anni 39, da Roma. Il padre è morto all'età di 60 anni per alcoolismo cronico. Una zia pare soffra di morbo di Basedow.

A 29 anni si maritò con uomo luetico.

I primi disturbi dell'inferma circa la presente malattia rimontano a 4 anni fa. Cominciò ad essere colta da grave debolezza, con tremori alle mani ed alle gambe, da affanno, specie nel fare le scale, e dopo qualche tempo si accorse che i globi oculari divenivano a mano a mano sporgenti. Contemporaneamente l'inferma cominciò a notare una tumefazione che andava crescendo in corrispondenza della ghiandola tiroide e ad avere una molesta sensazione di palpitazione.

Per consiglio di un sanitario prese dell'antiroidina però con risultato quasi negativo.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari ipotoniche, pannicolo adiposo scarso.

All'esame del volto si nota che ambedue i bulbi oculari sporgono dall'orbita specie il sinistro. Esiste ammiccamento frequente (sintoma di Stelwag), esiste il sintoma di Graefe. Non si nota deficienza di convergenza dei bulbi oculari. Riflesso oculo-cardiaco presente.

All'esame del collo si nota che il volume di esso è aumentato; la regione tiroidea è sporgente ugualmente in tutte le sue parti e su di essa non si osserva alcuna pulsazione. Tale tumefazione è indolente e si sposta con gli atti della deglutizione. Circonferenza del collo 35 cm.

Torace: nulla di notevole.

Apparato cardio-vascolare. — Aia cariaca lievemente ingrandita *in toto*. All'ascoltazione nulla di notevole.

Il polso sulla radiale ha una frequenza di 108 pulsazioni al minuto primo; è ampio, molle, ritmico.

Sistema nervoso. — Tremore non accentuato degli arti superiori con oscillazioni delle mani ritmiche, uniformi.

Si sono praticate 30 sedute di diatermia della durata di 20 minuti ognuna (A. 1). Dopo la terza seduta le pulsazioni sono discese a 86 ed è scomparso il tremore a carico degli arti superiori. Tra la terza e la quindicesima seduta si nota ancora notevole riduzione della frequenza del peso sino a 70 pulsazioni al minuto primo.

Il gozzo è diminuito di quasi due cm.

L'esoftalmo è quasi scomparso.

La resistenza elettrica è aumentata. Le pulsazioni in seguito diventano meno frequenti sino a raggiungere il numero di 65 al m'; esoftalmo scomparso. Condizioni generali notevolmente migliorate. La paz. è stata seguita per circa otto mesi.

Caso X. — T. Francesca, di anni 39, sarta, da Roma. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare e nessuna malattia grave in quella individuale.

Circa la malattia attuale l'inferma racconta che tre anni or sono, in seguito ad una forte emozione, cominciò ad avvertire palpitazione cardiaca, affanno al minimo sforzo, sudori profusi, e nello stesso tempo notò una vera sporgenza dei globi oculari e aumento progressivo del volume del collo. In questi ultimi tempi i disturbi soggettivi sono aumentati ed è comparso un evidente tremore degli arti superiori.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari ipotoniche, pannicolo adiposo piuttosto scarso.

All'esame del volto notasi un lievissimo esoftalmo bilaterale. Stelwag presente. Riflesso oculo-cardiaco assente.

All'esame del collo si avverte una tumefazione che è più accentuata lateralmente, a destra della linea mediana. Circonferenza massima del collo cm. 30.

Torace: nulla di notevole.

Apparato cardio-vascolare. — Cuore ingrandito *in toto*. La punta si delimita al quinto spazio intercostale un po' all'esterno dell'emiclaveare. Toni un po' oscuri.

Il polso sulla radiale ha una frequenza di 99 pulsazioni al m'; è ritmico piccolo, ipoteso.

Sistema nervoso: tremore fine delle mani in posizione di estensione.

Si sono praticate 25 sedute di diatermia della durata di 20 minuti ognuna (A. 1); dopo la quarta seduta le pulsazioni sono diminuite a 78; si nota miglioramento notevole del gozzo che è ridotto più di 2 cm. Nel periodo intercorrente fra la quarta e la dodicesima seduta le pulsazioni sono ancora diminuite sino a 70 al minuto primo.

L'esoftalmo si è notevolmente ridotto.

Il tremore delle mani quasi scomparso, come pure sono scomparsi i disturbi subiettivi.

Tumefazione tiroidea scomparsa. Nelle sedute successive esoftalmo scomparso; frequenza del polso oscillante tra 70 e 65 pulsazioni. Resistenza elettrica aumentata.

La paz. considerandosi guarita non si è presentata più al nostro ambulatorio.

CASO XI. — S. Maria, di anni 37, da Roma, donna di casa. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare ed individuale.

A 23 anni si maritò con persona sana; ebbe quattro gravidanze tutte a termine.

Circa l'attuale malattia racconta che 9 anni or sono durante l'ultima gravidanza ebbe a soffrire forti dispiaceri, a causa dei quali spesso era presa da accessi di cardiopalmo che le duravano per qualche ora. In seguito tali accessi si ripresentarono ad intervalli più o meno frequenti accompagnati da vertigini, da profusi sudori specie nelle mani. Nello stesso tempo l'inferma notò che i bulbi oculari si erano fatti un po' più prominenti del normale e che nella regione anteriore del collo era comparsa una tumefazione la quale tendeva a farsi sempre più grande.

Dopo l'ultimo parto sia i disturbi soggettivi che quelli obiettivi aumentarono.

E. O. — Costituzione scheletrica regolare, stato di nutrizione un po' deperito.

All'esame del volto i bulbi oculari sono sporgenti; presentano i sintomi di Stelwag e Graefe. Moebius appena accennato. Riflesso oculo-cardiaco presente.

All'esame del collo si nota una tumefazione a carico del lobo sinistro della tiroide. I limiti sono netti, la consistenza è molle, elastica, la superficie liscia; si sposta con la deglutizione. Circonferenza massima del collo 32 cm.

Torace: nulla di notevole.

Apparato cardio-vascolare. — All'ispezione della regione cardiaca si nota una pulsazione molto estesa, con sollevamento ritmico della mammella assieme con l'urto della punta, la quale si delimita in corrispondenza del quarto spazio intercostale di sinistra. L'urto della punta è discretamente valido e molto frequente. I limiti del cuore sono normali. Nulla all'ascoltazione.

Il polso sulla radiale è frequente (100 pulsazioni) al minuto primo; è ampio, molle, ritmico.

Sistema nervoso. — A carico delle mani, tremori a piccole scosse, frequenti, irregolari specie a destra. Nessun disturbo della sensibilità, riflessi aumentati.

Sono state praticate 18 sedute di diatermia della durata di 20 minuti ognuna (A. 1). Dopo la terza seduta la pulsazioni sono diminuite a 88 oscillando in seguito fino alla decima seduta tra 85 ed 80.

Dopo la quarta seduta si nota diminuzione notevole del gozzo e scomparsa dell'esoftalmo.

Riflesso oculo-cardiaco: assente.

Condizioni generali migliorate, aumentata la resistenza elettrica.

Nelle sedute successive, continua la diminuzione della frequenza del polso sino a 73 e lo stato buono della paziente. Anche costei non si è più presentata.

Crediamo interessante citare il caso di una donna affetta da aneurisma del tronco brachio-cefalico, che presentava sintomi basedowiani (leggero esoftalmo, tachicardia, puls. 112).

A titolo di controllo è stata sottoposta anche questa inferma a quattro sedute di diatermia (20 m' = 1 amp.).

Le pulsazioni non si sono per nulla modificate, e anzi dopo la seconda seduta si è notato un aumento sino a 116.

CONCLUSIONI.

Tutti i casi di morbo di Flajani-Basedow curati colla diatermia hanno tratto un notevole vantaggio da detta cura; alcuni possono dirsi completamente guariti. Vi è ad esempio il caso VIII nel quale non solo i disturbi sono totalmente scomparsi, ma la paz., rimasta incinta, sopporta benissimo la gravidanza.

La tachicardia è il sintoma che più risente della cura.

Subito dopo la prima applicazione si nota una notevole diminuzione del numero delle pulsazioni cardiache che si mantiene in seguito e si accentua nelle sedute seguenti fino a riportare il numero delle pulsazioni stesse alla norma, al di sotto della quale mai si discende nemmeno prolungando il trattamento oltre il necessario.

Le condizioni generali migliorano notevolmente; i pazienti aumentano anche di peso; i tremori si attenuano e scompaiono. Anche l'esoftalmo diminuisce spesso notevolmente.

L'ipertrofia tiroidea risente abbastanza del trattamento ed una diminuzione più o meno evidente del volume glandolare può dirsi costante. Anche i fenomeni psichici regrediscono.

Da quanto sopra quindi possiamo concludere che i risultati clinici del trattamento non hanno deluso i presupposti teorici basati su i dati sperimentali.

Quanto poi al meccanismo d'azione della diatermia sulla sindrome Basedowiana, tutto fa pensare che essa influisca sulla secrezione tiroidea, come influisce sulla secrezione renale impedendo il diabete fluorizinico e come agisce sulla secrezione epatica impedendo la glicosuria alimentare.

La diatermia agisce sulla tiroide o moderando la sua secrezione o modificando la composizione di questa.

Si potrebbe anche pensare che la diatermia non agisse affatto sulla tiroide, ma avesse azione sul simpatico cervicale e sul vago.

Questa ipotesi potrebbe essere avvalorata dall'osservazione che la diminuzione del numero delle pulsazioni cardiache si ha una mezz'ora dopo la prima applicazione e poi continua nelle sedute successive fino ad arrivare alla norma.

Pur non potendo escludere in modo assoluto un'azione della diatermia sul vago e sul simpatico, tuttavia noi siamo portati ad ammettere che l'azione principale sia diretta sulla tiroide; e ciò per più fatti: primo fra tutti che la tiroide diminuisce quasi costantemente di volume; in un caso anzi in cui lo struma non era molto voluminosa si ebbe la regressione completa di esso. Questa constatazione ci porta ad ammettere una diretta azione sulla ghiandola.

Inoltre ci sembra per lo meno difficile che una stimolazione nervosa possa durare tanto a lungo dopo la cessazione della causa stimolante come nei nostri

casi che sono stati tutti lungamente seguiti. Avendo poi il vago ed il simpatico azioni opposte sia sulla tiroide che sul cuore, bisognerebbe pensare che la diatermia agisse in modo diametralmente opposto sui due sistemi, il che ci sembra poco probabile. È difficile infatti pensare che una stessa causa agente contemporaneamente sul vago e sul simpatico sia capace di produrre sull'uno una stimolazione, sull'altro un'inibizione.

L'esperimento si mostra poi contrario a questa ipotesi. Infatti in un caso da noi trattato di sindrome Basedowoide prodotta da un aneurisma del tronco bracio-cefalico, nessun effetto si ebbe dalla cura diatermica.

Oltre a ciò la diatermia del collo praticata su individui normali non riesce mai ad abbassare in modo sensibile il numero delle pulsazioni cardiache.

Tanto i dati sperimentali che ci vengono dalle esperienze del prof. Ghilarducci sul diabete fluorizinico delle cavie, sulla glicosuria alimentare e sul diabete pancreatico umano, quanto quelli che ci vengono dalle nostre esperienze sul diabete fluorizinico umano, quanto le sopra esposte considerazioni, ci portano ad ammettere una vera azione biologica della diatermia sulla tiroide e sulla produzione degli ormoni tiroidei.

Se quanto sopra si è detto risponde a verità, questo metodo di cura ci sembra anche portare un contributo alla patogenesi del morbo di Flajani-Basedow, in quantochè noi siamo partiti dal concetto che la diatermia influenzi la secrezione tiroidea moderandola e forse modificandola. L'avere quindi clinicamente tratto vantaggio notevole dalla cura basata su tale preconcetto teorico, non solo mostra che la diatermia agisce realmente sulla produzione degli ormoni tiroidei, ma mostra anche che a tali ormoni è veramente legata la malattia in questione.

In altre parole i fatti da noi messi in evidenza sembrano deporre in favore dell'ipotesi già del resto ammessa quasi da tutti che la penetrazione in circolo in quantità superiore alla norma di secreto tiroideo produce il morbo di Flajani-Basedow e che basta moderare tale secrezione ed il suo ingresso nel sangue per vedere regredire tutta la sintomatologia basedowiana.

Il metodo di cura quindi suggerito dal prof. Ghilarducci non solo è certamente utile e vantaggioso, ma sarebbe anche il più adatto essendo l'unico capace di agire direttamente sulla causa patogenetica della malattia.

* * *

Nel chiudere questo lavoro ci rivolgiamo con affetto ed animo grato al prof. Ghilarducci che durante il suo svolgimento ci fu sempre largo di suggerimenti ed aiuto.

FINE DEL VOLUME XXXI (*Sezione Medica*).

Roma, 1924 - Tip. Cartiere Centrali (S). L. POZZI, ed. *resp.*